

Arbeitsvorschriften

5: Eine Lösung von 0.42 g (1.0 mmol) **1** und 0.31 g (3.0 mmol) **3** in 40 mL Petrolether (40–60 °C) wird mit einer Quecksilbermitteldrucklampe 2 h bei 20 °C belichtet. Der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand ergibt nach fraktionierender Kristallisation aus *n*-Pentan 0.16 g (65% Ausbeute, bezogen auf **1**) rubinrote Kristalle von **5**.

8: Analog zur Synthese von **5** liefern 0.42 g (1.0 mmol) **1** und 0.82 g (3.0 mmol) **6** in 70 mL Petrolether 40–60 °C nach 6 h bei 20 °C 0.29 g (70%) kristallines **8**.

Eingegangen am 25. August,
ergänzte Fassung am 2. Oktober 1989 [Z 3520]

CAS-Registry-Nummern:

1, 89463-49-0; **2**, 98187-49-6; **3**, 931-54-4; **5**, 124127-38-4; **6**, 69847-28-5; **8**, 124127-37-3.

- [1] Übersicht: G. Raabe, J. Michl in S. Patai, Z. Rappoport (Hrsg.): *The Chemistry of Organic Silicon Compounds, Part 2*, Wiley, Chichester 1989, S. 1015.
- [2] C. A. Arrington, J. T. Petty, S. E. Payne, W. C. K. Haskins, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 6240.
- [3] M.-A. Pearsall, R. West, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 7228.
- [4] T. P. Hamilton, H. F. Schaefer III, *J. Chem. Phys.* **90** (1989) 1031.
- [5] A. Schäfer, M. Weidenbruch, W. Saak, S. Pohl, *Angew. Chem.* **99** (1987) 806; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **26** (1987) 776.
- [6] M. Weidenbruch, A. Schäfer, K. Peters, H. G. von Schnering, *J. Organomet. Chem.* **314** (1986) 25.
- [7] A. Schäfer, M. Weidenbruch, K. Peters, H. G. von Schnering, *Angew. Chem.* **96** (1984) 311; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **23** (1984) 302.
- [8] **5**: Fp = 173–178 °C. ¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ = 0.84 (s, 36 H), 7.66 bis 7.93 (m, 10 H). ¹³C-NMR (75.44 MHz, C₆D₆): δ = 23.84, 30.55, 118.56, 125.52, 129.21, 160.43. MS (EI, 70 eV): *m/z* 490 (*M*⁺, 3%), 387 (*M*⁺ – 103, 100%). IR (fest in KBr): ν̄ [cm^{–1}] = 1585 (C=N). UV/VIS: λ_{max} [nm] (ε) = 311 (8990), 456 (1060), 520 (530). Korrekte C,H,N-Analyse.
- [9] **5**: Orthorhombisch, Raumgruppe, *Pbca* (Nr. 61), *a* = 1665.4(1), *b* = 1730.1(1), *c* = 2086.1(1) pm, *V* = 6010.7 × 10⁶ pm³, *Z* = 8, ρ_{ber} = 1.085 g cm^{–3}; 4735 unabhängige Reflexe, beobachtet (*I* > 2σ(*I*)) 3544, Zahl der Variablen 307, *R* = 0.050, *R*_w = 0.047. – Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-54149, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- [10] H. B. Yokelson, A. J. Millevolte, K. J. Haller, R. West, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1605, zit. Lit.
- [11] R. S. Grev, H. F. Schaefer III, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 6137, zit. Lit.
- [12] **6**, Fp = 132–136 °C, wurde nach der Phosgen-Methode (siehe I. Ugi, U. Fetzer, U. Eholzer, H. Knapfer, K. Offermann, *Angew. Chem.* **77** (1965) 492; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **4** (1965) 432) aus *N*-(2,4,6-Tri-*tert*-butylphenyl)formamid in 86% Ausbeute erhalten.
- [13] **8**: Farblose Kristalle, Fp = 134 °C. ¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ = 0.84 (s, 18 H), 1.14 (s, 2 H), 1.39 (s, 18 H), 1.60 (s, 6 H), 7.40 (t, 1 H), 7.52 (d, 2 H); ⁴J = 1.62 Hz. ¹³C-NMR (75.44 MHz, C₆D₆): δ = 19.17, 26.47 (CH₂), 27.94, 31.69, 32.21, 35.13, 37.33, 120.93, 148.34, 150.49. MS (EI, 70 eV): *m/z* 413 (*M*⁺, 5%); 398 (*M*⁺ – 15, 17); 356 (*M*⁺ – 57, 23). IR (fest in KBr): ν̄ [cm^{–1}] = 2185 (C≡N). Korrekte C,H,N-Analyse.
- [14] M. Weidenbruch, K. Schäfers, S. Pohl, W. Saak, K. Peters, H. G. von Schnering, *J. Organomet. Chem.* **346** (1988) 171; *Z. Anorg. Allg. Chem.* **570** (1989) 75.

Synthese von (–)-Neplanocin A aus (R,R)-Weinsäure**

Von Hans Jürgen Bestmann* und Dieter Roth

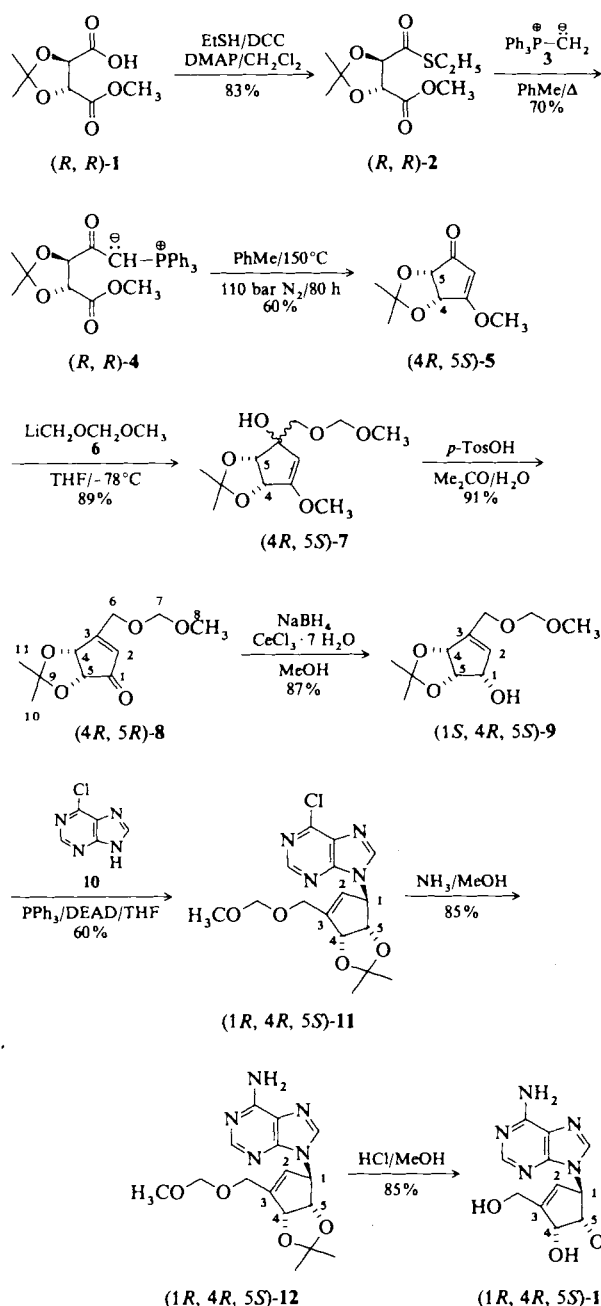
Wir haben kürzlich über die Möglichkeit berichtet, Weinsäure in optisch aktive Cyclopentandiol-Synthesebausteine,

[*] Prof. Dr. H. J. Bestmann, Dipl.-Chem. D. Roth
Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg
Henkestraße 42, D-8520 Erlangen

[**] Wir danken der Hoechst AG für die Untersuchungen zur biologischen Aktivität von **13**.

z. B. **5**, zu überführen^[1]. Hier sei nun der Einsatz von **5** zur Synthese des natürlich vorkommenden carbocyclischen Nucleosidanalogons (–)-Neplanocin A **13** mit antiviraler und Antitumoraktivität^[2] beschrieben.

Die Synthese von **5** konnte inzwischen wie folgt verbessert werden (Schema 1): Der geschützte Weinsäuremonomethylester (R,R)-**1** wird mit Ethanthiol und Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) in Gegenwart von Dimethyl-aminopyridin (DMAP)^[3] in den S-Ester **2** umgewandelt. Dieser reagiert mit Methyltriphenylphosphoran **3** zum Ylid **4**^[4]. Es zeigte sich, daß die anschließende intramolekulare Wittig-Reaktion am Carbonyl-O der Estergruppe^[5] bei erhöhtem Druck wesentlich besser verläuft. Bei der Reaktion kommt es, wie früher beschrieben, zu einer Epimerisierung. Ursprünglich nahmen wir aus Analogiegründen die Bildung von *ent*-**5** mit der absoluten Konfiguration (4*S*,5*R*) an^[1]. Mit dem neuen Verfahren der Triplettsphasenmessung konnte jedoch inzwischen bewiesen werden, daß die absolute Konfiguration von



Schema 1. Synthese von (–)-Neplanocin A **13**.

5 (4*R*,5*S*) ist^[6], d.h. daß die Epimerisierung an dem die C=O-Ylidgruppe tragenden C-Atom stattfindet.

Addition von (Methoxymethoxy)methylolithium 6 (in situ aus *n*-Butyllithium und (Methoxymethoxy)methyltributylzinn erzeugt^[7]) ergibt ein Gemisch der diastereoisomeren α,β -ungesättigten Alkohole 7, das ohne weitere Reinigung durch säurekatalysierte Methanolabsplaltung unter Allylumlagerung in das Cyclopentenon 8 überführt wird. Diastereoselektive Reduktion^[8] der Carbonylfunktion von 8 liefert optisch rein den α,β -ungesättigten Alkohol 9. Zur Einführung der Basen-Komponente der Nucleosid-Struktur wird 9 mit 6-Chlorpurin 10 nach Mitsunobu (Triphenylphosphan/Diethylazodicarboxylat (DEAD)^[9]), unter Inversion an C1 zu 11 umgesetzt. Die Überführung des Chlorpurin-Ringes in den Adenin-Ring (11 $\rightarrow$ 12) gelingt in bekannter Weise^[12] mit Ammoniak in Methanol im geschlossenen Druckgefäß. Die anschließende gleichzeitige Abspaltung beider Schutzgruppen in 12 mit verdünnter HCl liefert schließlich 13, das in den physikalischen Konstanten, den spektroskopischen Daten (Tabelle 1) und der antiviralen Aktivität mit natürli-

Tabelle 1. Ausgewählte physikalische Daten von 8, 9, 11–13.

8: Kp = 77–78 °C/0.01 Torr, $[\alpha]_D^{20} = -13.1$ ($c = 1.1$, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.36, 1.37$ (je s, 10-, 11-H, je 3H), 3.36 (s, 8-H, 3H), 4.38 (dd, $J_a = 17.7$, $J_b = 1.83$ Hz, 6-H, 1H), 4.47 (d, $J = 5.49$ Hz, 5-H, 1H), 4.52 (dd, $J_a = 17.7$, $J_b = 1.83$ Hz, 6-H, 1H), 4.68 (s, 7-H, 2H), 5.08 (d, $J = 5.49$ Hz, 4-H, 1H), 6.12 (t, $J = 1.83$ Hz, 2-H, 1H)

9: Kp = 74–76 °C/0.02 Torr, $[\alpha]_D^{20} = +36.8$ ($c = 0.8$, CHCl₃) (>97:3 nach GC, ¹H- und ¹³C-NMR); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.22, 1.26$ (je s, 10-, 11-H, je 3H), 2.73 (d, $J = 10.1$ Hz, 1-OH, 1H), 3.38 (s, 8-H, 3H), 4.17 (d, $J = 13.6$ Hz, 6-H, 1H), 4.24 (d, $J = 13.6$ Hz, 6-H, 1H), 4.57 (m, 1-H, 1H), 4.66 (s, 7-H, 2H), 4.77 (t, $J = 5.5$ Hz, 5-H, 1H), 4.97 (d, $J = 5.5$ Hz, 4-H, 1H), 5.78 (br. s, 2-H, 1H)

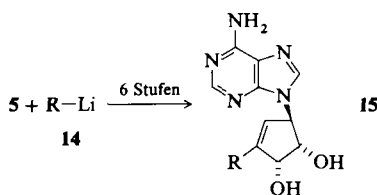
11: Fp = 56–57 °C, $[\alpha]_D^{20} = -68.8$ ($c = 1.0$, CHCl₃) (>99:1 nach ¹H- und ¹³C-NMR); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.39, 1.51$ (je s, 10-, 11-H, je 3H), 3.42 (s, 8-H, 3H), 4.38 (m, 6-H, 2H), 4.74 (s, 7-H, 2H), 4.78 (d, $J = 5.8$ Hz, 4-H, 1H), 5.46 (d, $J = 5.8$ Hz, 5-H, 1H), 5.70 (br. s, 1-H, 1H), 5.87 (br. s, 2-H, 1H), 8.10, 8.77 (je s, Aren-H, je 1H)

12: Fp = 134–135 °C, $[\alpha]_D^{20} = -74.2$ ($c = 0.8$, CHCl₃) [nach [2c]: Fp = 134–136 °C, $[\alpha]_D^{20} = -69.8$ ($c = 1.1$, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.37, 1.49$ (je s, 10-, 11-H, je 3H), 3.42 (s, 8-H, 3H), 4.35 (m, 6-H, 2H), 4.72 (d, $J = 5.5$ Hz, 4-H, 1H), 4.73 (s, 7-H, 2H), 5.40 (d, $J = 5.5$ Hz, 5-H, 1H), 5.70 (br. s, 1-H, 1H), 5.84 (br. s, 2-H, 1H), 6.20 (br. s, NH₂, 2H), 7.71 8.38 (je s, Aren-H, je 1H)

13: Fp = 218–220 °C (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = -154.5$ ($c = 0.3$, H₂O) [nach [2a]: Fp = 220–222 °C (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = -157.0$ ($c = 0.5$, H₂O)]; ¹H-NMR (400 MHz, (D₂C)₂SO): $\delta = 4.16$ (m, 6-H, 2H), 4.32 (dd, $J_a = 6.7$, $J_b = 5.5$ Hz, 5-H, 1H), 4.44 (t, $J = 5.5$ Hz, 4-H, 1H), 4.93 (t, $J = 5.5$ Hz, 6-OH, 1H), 4.98 (d, $J = 6.1$ Hz, 4-OH, 1H), 5.16 (d, $J = 6.7$ Hz, 5-OH, 1H), 5.35 (br. s, 1-H, 1H), 5.71 (d, $J = 1.8$ Hz, 2-H, 1H), 7.22 (br. s, NH₂, 2H), 8.13, 8.21 (je s, Aren-H, je 1H)

chem Neplanocin A identisch ist. Insgesamt ist der Naturstoff damit in elf Stufen aus der billigen natürlichen Weinsäure zugänglich.

Der in Schema 1 gezeigte Syntheseweg ermöglicht durch den Austausch von 6 gegen andere Organolithiumverbindungen 14 den Aufbau von Neplanocinderivaten 15 mit unterschiedlichen Seitenketten R.



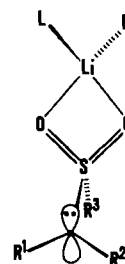
Eingegangen am 25. Juli 1989 [Z 3465]

- [1] H. J. Bestmann, T. Moenius, *Angew. Chem.* 98 (1986) 1007; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 994.
- [2] a) S. Yaginuma, N. Muto, M. Tsujino, Y. Sudata, M. Hayashi, M. Otani, *J. Antibiot.* 34 (1981) 359; M. Hayashi, S. Yaginuma, *ibid.* 34 (1981) 675; R. T. Borchardt, B. T. Keller, U. Patel-Thombre, *J. Biol. Chem.* 259 (1984) 4353; b) M. Jung, G. Offenbacher, J. Rétey, *Helv. Chim. Acta* 66 (1983) 1915; c) M. Arita, K. Adachi, Y. Ito, H. Sawai, M. Ohno, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 4049; d) M. I. Lim, V. E. Marquez, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 5559; C. K. H. Tseng, V. E. Marquez, *ibid.* 26 (1985) 3669; V. E. Marquez, M. I. Lim, C. K. H. Tseng, A. Marcovac, M. A. Priest, M. S. Khan, B. Kaskar, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 5709; e) J. R. Medich, K. B. Kummen, C. R. Johnson, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 4131.
- [3] W. Steglich, B. Neises, *Angew. Chem.* 90 (1978) 556; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17 (1978) 522.
- [4] H. J. Bestmann, B. Arnason, *Chem. Ber.* 95 (1962) 1513.
- [5] Zur intramolekularen Wittig-Reaktion vgl. H. J. Bestmann, D. Schade, H. Lüttke, T. Moenius, *Chem. Ber.* 118 (1985) 2640.
- [6] H. Burzlaff, K. Hümmer, W. Rothammel, G. Schäfer, E. Weckert, H. J. Bestmann, D. Roth, *Acta Crystallogr. Sect. B* 45 (1989) 303.
- [7] C. W. Still, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 1481; J. S. Sawjer, A. KucEROVY, T. L. MacDonald, G. J. Garvey, *ibid.* 110 (1988) 842; C. R. Johnson, J. R. Medich, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 4131.
- [8] A. Gamal, J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 5454.
- [9] O. Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1; M. Iwakawa, B. M. Pinto, W. A. Szarek, *Can. J. Chem.* 56 (1978) 326; W. A. Szarek, C. Depew, H. C. Jarell, J. K. N. Jones, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1975, 648.

Zum Li⁺-Gegenioneneffekt bei α -Sulfonyl-Carbanionen**

Von Hans-Joachim Gais*, Gunther Hellmann und Hans Jörg Lindner

Charakteristisch für die Lithiumsalze von α -Sulfonyl-Carbanionen sind monomere (in THF-Lösung)^[1,2] und dimere (im Kristall)^[1,3–5] O-Li-Kontaktpaare (vgl. Schema 1 bzw. Abb. 1) sowie eine Anionenkonformation, in



Schema 1.

der das C_α-Elektronenpaar *gauche* zu beiden O-Atomen steht. Diese Konformation bedingt Chiralität für das α -Sulfonyl-Carbanion, dessen α -C-Atom unterschiedliche Reste trägt. Der Befund, daß die Racemisierungsbarriere von Lithiotrifluormethylsulfonen (Lithiotriflonen) wesentlich größer als diejenige von Lithiophenylsulfonen ist, ermöglichte kürzlich die enantioselektive Synthese eines bei tiefen

[*] Prof. Dr. H.-J. Gais, Dipl.-Ing. G. Hellmann
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität
Albertstraße 21, D-7800 Freiburg

Prof. Dr. H. J. Lindner
Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule
Petersenstraße 22, D-6100 Darmstadt

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken Dr. H. Paulus (Darmstadt) für die kristallographischen Datensätze, Dr. W. Bauer (Erlangen) für die kryoskopischen Messungen, Dr. D. Hunkler für NMR-Messungen, Dr. E. Keller für eine Version von SCHAKAL-88 sowie J. Vollhardt und N. Reuter für die SCHAKAL-Bilder. – TMEDA = *N,N,N',N'*-Tetramethylethylen-diamin.