

5 (4R,5S) ist<sup>[6]</sup>, 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<sup>[7]</sup>) ergibt ein Gemisch der diastereoisomeren  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Alkohole 7, das ohne weitere Reinigung durch säurekatalysierte Methanolabspaltung unter Allylum-lagerung in das Cyclopentenon 8 überführt wird. Diastereo-selektive Reduktion<sup>[8]</sup> der Carbonylfunktion von 8 liefert optisch rein den  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Alkohol 9. Zur Einführung der Basen-Komponente der Nucleosid-Struktur wird 9 mit 6-Chlorpurin 10 nach *Mitsunobu* (Triphenylphosphan/Diethylazodicarboxylat (DEAD))<sup>[9]</sup>, unter Inversion an C1 zu 11 umgesetzt. Die Überführung des Chlorpurin-Ringes in den Adenin-Ring (11 → 12) gelingt in bekannter Weise<sup>[2c]</sup> 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:  $K_p = 77\text{--}78\text{ }^\circ\text{C}/0.01$  Torr,  $[\alpha]_D^{20} = -13.1$  ( $c = 1.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.36, 1.37$  (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:  $K_p = 74\text{--}76\text{ }^\circ\text{C}/0.02$  Torr,  $[\alpha]_D^{20} = +36.8$  ( $c = 0.8$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) ( $>97.3$  nach GC,  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C-NMR}$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.22, 1.26$  (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), 8.10, 8.77 (je s, Aren-H, je 1H)

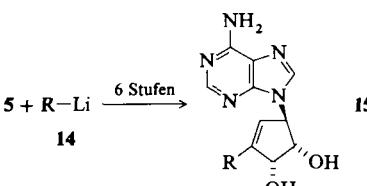
11:  $F_p = 56\text{--}57\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} = -68.8$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) ( $>99.1$  nach  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C-NMR}$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.39, 1.51$  (je s, 10-, 11-H, je 3H), 3.42 (s, 8-H, 3H), 4.38 (m, 6-H, 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:  $F_p = 134\text{--}135\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} = -74.2$  ( $c = 0.8$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) [nach [2c]:  $F_p = 134\text{--}136\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} = -69.8$  ( $c = 1.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )];  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.37, 1.49$  (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,  $\text{NH}_2$ , 2H), 7.71, 8.38 (je s, Aren-H, je 1H)

13:  $F_p = 218\text{--}220\text{ }^\circ\text{C}$  (Zers.),  $[\alpha]_D^{20} = -154.5$  ( $c = 0.3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ) [nach [2a]:  $F_p = 220\text{--}222\text{ }^\circ\text{C}$  (Zers.),  $[\alpha]_D^{20} = -157.0$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ )];  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{D}_3\text{C})_2\text{SO}$ ):  $\delta = 4.16$  (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,  $\text{NH}_2$ , 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 Wein-säure 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.



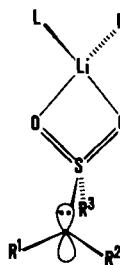
Eingegangen am 25. Juli 1989 [Z 3465]

- [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. Offenbächer, 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. Hümmel, 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. Sawyer, 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 $\text{Li}^+$ -Gegenioneneffekt bei $\alpha$ -Sulfonyl-Carbonionen \*\*

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

Charakteristisch für die Lithiumsalze von  $\alpha$ -Sulfonyl-Carbonionen sind monomere (in THF-Lösung)<sup>[1, 2]</sup> und dimere (im Kristall)<sup>[1, 3–5]</sup> O-Li-Kontaktionenpaare (vgl. Schema 1 bzw. Abb. 1) sowie eine Anionenkonformation, in



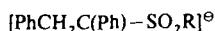
Schema 1.

der das  $\text{C}_\alpha$ -Elektronenpaar *gauche* zu beiden O-Atomen steht. Diese Konformation bedingt Chiralität für das  $\alpha$ -Sulfonyl-Carbonion, dessen  $\alpha$ -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'*-Tetramethylethylenediamin.

Temperaturen optisch stabilen Lithiosulfons<sup>[11]</sup>. Es interessierte nun, wie das O-assozierte  $\text{Li}^{\oplus}$ -Ion (+ Liganden) die Struktur und die Dynamik des  $\alpha$ -Sulfonyl-Carbonions beeinflusst und welche Bedeutung Torsionseffekte für die  $\text{C}_\alpha$ -S-Rotationsbarriere der Lithiotriflone haben. Ab-initio-Rechnungen zum strukturellen Aspekt des  $\text{Li}^{\oplus}$ -Gegenioneneffekts, der nach wie vor ein aktuelles Thema der Carbanionenchemie ist<sup>[16]</sup>, wurden schon durchgeführt<sup>[17]</sup>.



$1^{\ominus}$ :  $\text{R} = \text{CF}_3$ ;  $2^{\ominus}$ :  $\text{R} = t\text{Bu}$ ;  $3^{\ominus}$ :  $\text{R} = \text{Ph}$

Zur Klärung obiger Fragen haben wir das Tetraalkylammoniumsalz  $1^{\ominus}/\text{NBu}_4^{\oplus}$  hergestellt, seine Kristallstruktur ermittelt und die Enantiomerisierungsbarrieren der Salze  $1^{\ominus}/\text{NBu}_4^{\oplus}$ ,  $1^{\ominus}/\text{K}^{\oplus}$  und  $2^{\ominus}/\text{Li}^{\oplus}$  sowie als Sonden für die Ladungsverteilung des Anions  $1^{\ominus}$  die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-chemischen Verschiebungen der *para*-Position des  $\alpha$ -ständigen Phenylrings<sup>[18]</sup> in  $1^{\ominus}/\text{NBu}_4^{\oplus}$  und  $1^{\ominus}/\text{Li}^{\oplus}$  bestimmt. Ein Tetraalkylammoniumsalz von  $1^{\ominus}$  wurde deshalb gewählt, weil die Beeinflussung von  $1^{\ominus}$  durch das große  $\text{NBu}_4^{\oplus}$ -Ion mit seiner auf die H-Atome verteilten positiven Ladung<sup>[19]</sup> geringer und unspezifischer sein sollte als durch das kleine, O-assozierte  $\text{Li}^{\oplus}$ -Ion mit seiner hohen Ladungsdichte. Tetraalkylammoniumsalze anderer Carbanionen kennt man schon lange<sup>[10]</sup>, ihre Kristallstruktur jedoch bis auf wenige Ausnahmen<sup>[10c-g]</sup> nicht. Als Referenzstruktur diente die Kristallstruktur des Lithiumsalzes  $(1^{\ominus}/\text{Li}^{\oplus} \cdot \text{TMEDA})_2$ <sup>[1]</sup>; um jedoch genau zu wissen, wie die TMEDA-Liganden das Anion  $1^{\ominus}$  strukturell beeinflussen, wurde noch die Kristallstruktur von  $(1^{\ominus}/\text{Li}^{\oplus} \cdot 2 \text{THF})_2$  – als erste eines THF-koordinierten Monolithiosulfons<sup>[11]</sup> – bestimmt.

Obwohl  $1^{\ominus}/\text{Li}^{\oplus}$  in THF-Lösung laut Kryoskopie monomer ist<sup>[11]</sup>, kristallisiert es wie ein Chelatliganden enthaltendes Lithiosulfon<sup>[1, 3, 4]</sup> als achirales Dimer ( $1^{\ominus}/\text{Li}^{\oplus} \cdot 2 \text{THF})_2$ <sup>[12a]</sup> (Abb. 1) mit O-assozierten  $\text{Li}^{\oplus}$ -Ionen. Die an-

mations- und praktisch nicht auf Bindungsparameter von  $1^{\ominus}$  aus.

Einkristalle des Ammoniumsalzes  $1^{\ominus}/\text{NBu}_4^{\oplus}$  wurden durch Deprotonierung von ( $\alpha$ -Benzyl)benzyltriflon mit  $\text{Bu}_4\text{NOH}$  und Kristallisation aus *n*-Hexan/THF erhalten.  $1^{\ominus}/\text{NBu}_4^{\oplus}$  ist weniger hydrolyseempfindlich als  $1^{\ominus}/\text{Li}^{\oplus}$  und schmilzt ohne Zersetzung. Im Kristall von  $1^{\ominus}/\text{NBu}_4^{\oplus}$ <sup>[12b]</sup> existieren diskrete Kationen und Anionen (Abb. 2), die

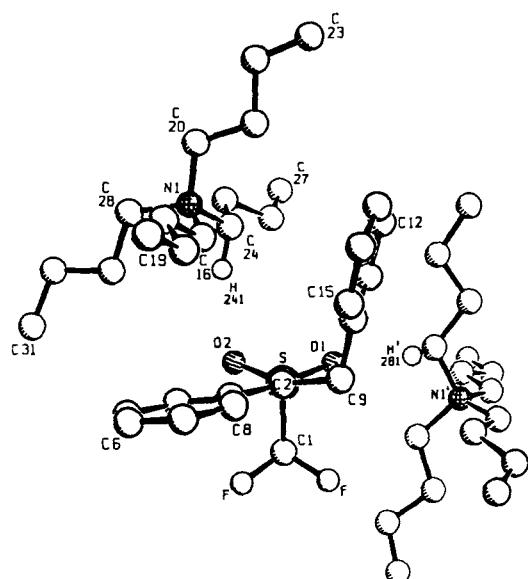


Abb. 2. Struktur von  $1^{\ominus}/\text{NBu}_4^{\oplus}$  zusätzlich eines  $\text{NBu}_4^{\oplus}$ -Ions (Symmetriero- operation  $1 - x, y - \frac{1}{2}, \frac{1}{2} - z$ ) im Kristall [13]. Ausgewählte Abstände [ $\text{\AA}$ ] und Winkel [ $^{\circ}$ ]: S-C2 1.638(4), S-C1 1.826(6), S-O1 1.449(3), S-O2 1.443(3), C2-C3 1.468(5), N1-C16 1.519(4), N1-C20 1.516(4), N1-C24 1.521(5), N1-C28 1.528(5), N1-O1 5.590, N1-O2 4.493, N1-C2 4.813, N1'-O2 6.302, N1'-C2 6.378, N1'-O1 4.124; C3-C2-S 122.7(3), C9-C2-S 116.5(3), C9-C2-C3 120.3(3), O1-S-O2 118.2(2), C1-S-C2 110.6(2), C1-S-C2-C9 - 95.2, C1-S-C2-C3 77.1, S-C2-C3-C4 - 8.5.

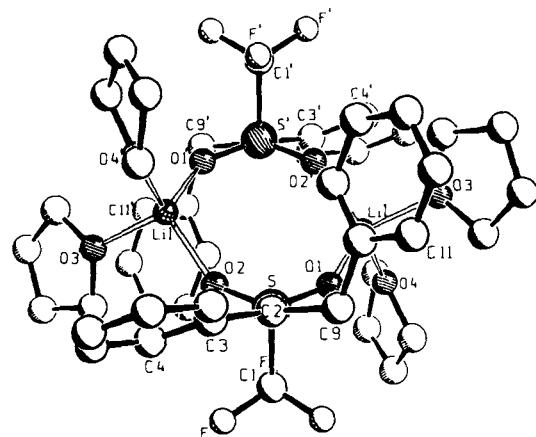


Abb. 1. Struktur von  $(1^{\ominus}/\text{Li}^{\oplus} \cdot 2 \text{THF})_2$  im Kristall [13]. Ausgewählte Abstände [ $\text{\AA}$ ] und Winkel [ $^{\circ}$ ]: S-C2 1.620(3), S-C1 1.859(3), S-O1 1.447(2), S-O2 1.449(2), C2-C3 1.467(3), Li1-O1 1.952(5), Li1-O2' 1.925(5), Li1-O3 1.944(4), Li1-O4 1.940(5), C2-Li 4.214 (Mittelwert); C3-C2-S 122.6(2), C9-C2-S 117.0(2), C9-C2-C3 120.3(2), O1-S-O2 117.4(1), C1-S-C2 112.6(1), C1-S-C2-C9 - 93.1, C1-S-C2-C3 84.0, S-C2-C3-C4 - 15.4.

ionischen C-Atome (Bindungswinkelsumme  $360^{\circ}$ ) der (*M*)- und (*P*)-konfigurierten Anionen sind planar koordiniert. Prinzipielle Unterschiede in den Kristallstrukturen von  $(1^{\ominus}/\text{Li}^{\oplus} \cdot 2 \text{THF})_2$  und  $(1^{\ominus}/\text{Li}^{\oplus} \cdot \text{TMEDA})_2$  bestehen nicht; der Wechsel der Liganden wirkt sich nur geringfügig auf Konfor-

möglichkeitweise über schwache C–H  $\cdots$  O-Wasserstoffbrücken<sup>[9, 14]</sup> zwischen den *n*-Butyl- und den Sulfonylgruppen miteinander verbunden sind: Die Abstände O1-H281' und O2-H241 (2.27  $\text{\AA}$  bzw. 2.46  $\text{\AA}$ ) fallen kleiner aus als die Summe der van-der-Waals-Radien von O und H (2.70)<sup>[15]</sup>; die Winkel C28'-H281'-O1 und C24-H241-O2 betragen  $152^{\circ}$  bzw.  $160^{\circ}$ , und es sind die H-Atome von  $\text{NBu}_4^{\oplus}$  involviert, welche die höchste positive Partialladung tragen<sup>[19]</sup>. Relativ zu den partiell negativen Zentren von  $1^{\ominus}$  ist das  $\text{NBu}_4^{\oplus}$ -Ion (Abb. 2) symmetrischer positioniert als die  $\text{Li}^{\oplus}$ -Ionen in  $(1^{\ominus}/\text{Li}^{\oplus} \cdot 2 \text{THF})_2$  (Abb. 1). Das Packungsbild von  $1^{\ominus}/\text{NBu}_4^{\oplus}$  zeigt ein quasi-Ionengitter, das aus Schichten mit parallelen Anion-Kation-Helices aufgebaut ist (Abb. 3). Innerhalb einer Doppelschicht aus  $1^{\ominus}$  weisen die (sich abstoßenden)  $\text{CF}_3$ -Gruppen zueinander (kürzester F-F-Abstand 4.056  $\text{\AA}$ ). Das Anion  $1^{\ominus}$  hat sowohl die typische chirale Konformation der  $\text{Li}^{\oplus}$ -assozierten Anionen von  $(1^{\ominus}/\text{Li}^{\oplus} \cdot 2 \text{THF})_2$  als auch ein praktisch planar koordiniertes  $\alpha$ -C-Atom (Bindungswinkelsumme  $359^{\circ}$ ). Der  $\alpha$ -Phenylring in  $1^{\ominus}/\text{NBu}_4^{\oplus}$  (Abb. 2) nimmt für die Benzylresonanz eine etwas günstigere Lage ein als der in  $(1^{\ominus}/\text{Li}^{\oplus} \cdot 2 \text{THF})_2$  (Abb. 1). Wahrscheinlich wegen der damit verbundenen Abstoßung zwischen H4 und O2 (Abstand 2.162  $\text{\AA}$ ) ist in  $1^{\ominus}/\text{NBu}_4^{\oplus}$  die Abweichung von der idealen *gauche*-Stellung des  $\text{C}_\alpha$ -Elektronenpaares (zu beiden O-Atomen) geringfügig größer als in  $(1^{\ominus}/\text{Li}^{\oplus} \cdot 2 \text{THF})_2$ . Während die S-O-Bindungen von  $1^{\ominus}/\text{NBu}_4^{\oplus}$  und  $(1^{\ominus}/\text{Li}^{\oplus} \cdot 2 \text{THF})_2$  fast gleich lang sind, ist die Bindung C1-S in  $1^{\ominus}/\text{NBu}_4^{\oplus}$  um 0.033  $\text{\AA}$  kürzer und die Bindung C2-S um 0.018  $\text{\AA}$  länger als in  $(1^{\ominus}/\text{Li}^{\oplus} \cdot 2 \text{THF})_2$ .

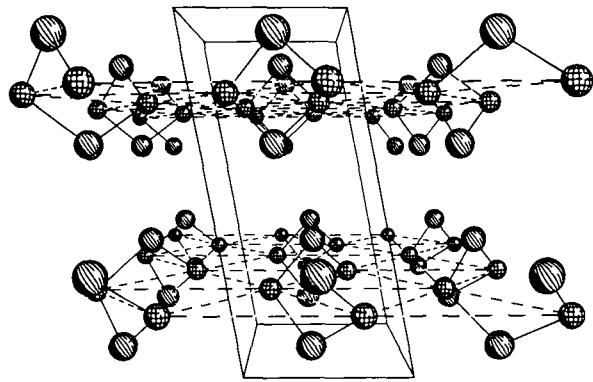


Abb. 3. Kristallpackungsbild von  $1^\ominus/\text{NBu}_4^\oplus$  [13]. Perspektivische Ansicht entlang der kristallographischen *c*-Achse. Nur die S- (große Kugeln) und N-Atome (kleine Kugeln) sind gezeichnet.

$\text{Li}^\oplus \cdot 2 \text{THF}$ )<sub>2</sub>. Die Verlängerung der C2-S-Bindung kann als Folge des Wegfalls einer durch die O-Assoziation des  $\text{Li}^\oplus$ -Ions verursachten stärkeren  $n_{\text{C}}\sigma_{\text{SCF}_3}^*$ -Konjugation und Coulomb-Wechselwirkung erklärt werden. Ab-initio-Berechnungen von  $[\text{MeSO}_2\text{CH}_2]^\ominus$  und von  $[\text{MeSO}_2\text{CH}_2]^\ominus\text{Li}^\oplus$  (mit einer Struktur des in Schema 1 gezeigten Typs)<sup>[17]</sup> ergaben als Resultat der O-Assoziation des  $\text{Li}^\oplus$ -Ions ebenfalls eine Verkürzung der C<sub>a</sub>-S-Bindung, und zwar um 0.029 Å; daneben fand man allerdings auch eine (bei  $1^\ominus/\text{NBu}_4^\oplus$  nicht realisierte) Verlängerung der S-O-Bindung um 0.040 Å. Der Einfluß des  $\text{Li}^\oplus$ -Ions auf die Ladungsverteilung von  $1^\ominus$  lässt sich NMR-spektroskopisch in THF-Lösung nachweisen: Bei  $1^\ominus/\text{Li}^\oplus$  ist in *para*-Position des  $\alpha$ -Phenylrings die Ladungsdichte geringer als bei  $1^\ominus/\text{NBu}_4^\oplus$  (Entschirmung der *para*-H- und *para*-C-Atome um  $\Delta\delta = 0.18$  bzw. 1.1). War schon das Ausbleiben der Verlängerung der Bindung C1-S beim Übergang von ( $\alpha$ -Benzyl)-benzyltriflon (1.859 Å) zu  $(1^\ominus/\text{Li}^\oplus \cdot \text{TMEDA})_2$  (1.853 Å)<sup>[11]</sup> und auch zu  $(1^\ominus/\text{Li}^\oplus \cdot 2 \text{THF})_2$  (1.859 Å) im Hinblick auf die  $n_{\text{C}}\sigma_{\text{SCF}_3}^*$ -Stabilisierung etwas überraschend<sup>[17]</sup>, so gilt dies noch mehr für die Verkürzung dieser Bindung in  $1^\ominus/\text{NBu}_4^\oplus$  (1.826 Å). Ob und bis zu welchem Grad dies jedoch auf die Abstoßung zwischen den  $\text{CF}_3$ -Gruppen zurückzuführen ist, bleibt noch offen.

Die bisher manifestierte relativ geringe Beeinflussung von  $1^\ominus$  durch das O-assozierte  $\text{Li}^\oplus$ -Ion zeigt sich auch in den dynamischen Eigenschaften. Die C<sub>a</sub>-S-Rotationsbarriere von  $1^\ominus/\text{Li}^\oplus$  (vgl. Schema 1, L = THF) in THF beträgt  $\Delta G_{333}^\ddagger = 16.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ <sup>[11]</sup>. Sowohl für  $1^\ominus/\text{NBu}_4^\oplus$  in DMSO- oder in THF-Lösung ( $c = 2 \times 10^{-1} \text{ mol L}^{-1}$ ) als auch für  $1^\ominus/\text{K}^\oplus$  in DMSO-Lösung ( $c = 2 \times 10^{-2}$  bis  $2 \times 10^{-1} \text{ mol L}^{-1}$ ) wurden <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch anhand des Austauschs nicht-äquivalenter Methylenprotonen jeweils  $\Delta G_{327}^\ddagger$ -Werte von  $15.7 \pm 0.2 \text{ kcal mol}^{-1}$  ermittelt<sup>[16, 17]</sup>. Dieser Wert entspricht der C<sub>a</sub>-S-Rotationsbarriere des gegenionfreien Anions  $1^\ominus$ , da in DMSO-Lösung mit  $\text{K}^\oplus$ <sup>[18]</sup> und vermutlich auch mit  $\text{NBu}_4^\oplus$ <sup>[19]</sup> als Gegenion Ionenpaarbildung nur eine untergeordnete Rolle spielt. Belegt wird dies z. B. dadurch, daß sich die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-chemischen Verschiebungen der *para*-Position des  $\alpha$ -Phenylrings von  $1^\ominus/\text{K}^\oplus$  ( $\delta = 6.42$  bzw. 116.3) in DMSO-Lösung ( $c = 2 \times 10^{-1} \text{ mol L}^{-1}$ ) weder bei Verdünnung um den Faktor 100 noch nach Zugabe von einem Äquivalent [2.2.2]-Cryptand ändern. Die Salze  $1^\ominus/\text{K}^\oplus$  und  $1^\ominus/\text{NBu}_4^\oplus$  haben in DMSO-Lösung bezüglich  $1^\ominus$  praktisch übereinstimmende <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-chemische Verschiebungen<sup>[20]</sup>.

Die C<sub>a</sub>-S-Rotationsbarriere des Lithiotriflons  $1^\ominus/\text{Li}^\oplus$  ist wesentlich höher als die des Lithiophenylsulfons  $3^\ominus/\text{Li}^\oplus$

( $\Delta G_{215}^\ddagger = 9.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ , THF)<sup>[11]</sup>. Daß dieser Befund seine Ursache *primär* in der stärkeren  $n_{\text{C}}\sigma_{\text{SCF}_3}^*$ -Konjugation und Coulomb-Wechselwirkung und nicht in den größeren Torsionseffekten haben muß<sup>[21]</sup>, schließen wir aus folgenden Ergebnissen: Der NMR-spektroskopisch ermittelte  $\Delta G_{283}^\ddagger$ -Wert für die Enantiomerisierung des Lithio-*tert*-butylsulfons  $2^\ominus/\text{Li}^\oplus$  in THF beträgt trotz noch größerer sterischer Hinderung der C<sub>a</sub>-S-Rotation „nur“  $13.5 \pm 0.2 \text{ kcal mol}^{-1}$  ( $c = 2.8 \times 10^{-1} \text{ mol L}^{-1}$ )<sup>[16]</sup>, und bei  $1^\ominus/\text{Li}^\oplus$  ist laut <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren die Ladungsdichte in der *para*-Position des  $\alpha$ -Phenylrings deutlich kleiner als bei  $2^\ominus/\text{Li}^\oplus$  und  $3^\ominus/\text{Li}^\oplus$  [Entschirmung der *para*-H(C)-Atome um  $\Delta\delta = 0.33$  (4.5) bzw. 0.21 (3.5); jeweils in THF]. Das Salz  $2^\ominus/\text{Li}^\oplus$  ist nach kryoskopischen Messungen in THF ( $8.7 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ ) bei  $-108^\circ\text{C}$  ebenfalls *monomer*<sup>[22]</sup> und sehr wahrscheinlich mit zwei THF-Molekülen koordiniert.

### Arbeitsvorschrift

$1^\ominus/\text{NBu}_4^\oplus$ : 314 mg (1.0 mmol) ( $\pm$ )-( $\alpha$ -Benzyl)benzyltriflon wurden in 5 mL  $\text{Et}_2\text{O}$  gelöst und bei  $0^\circ\text{C}$  tropfenweise mit 10 mL einer 0.1 M Lösung von  $\text{Bu}_4\text{NOH}$  in  $\text{iPrOH}$  versetzt. Nach Erwärmung der Lösung auf  $25^\circ\text{C}$  entfernte man die flüchtigen Bestandteile bei  $25^\circ\text{C}/1 \text{ Torr}$  und löste dann den bei  $40^\circ\text{C}/10^{-3} \text{ Torr}$  getrockneten festen Rückstand in 15 mL *n*-Hexan/THF (4:3) durch Erwärmen auf  $60^\circ\text{C}$  unter Argon. Beim Abkühlen auf  $0^\circ\text{C}$  kristallisierte  $1^\ominus/\text{NBu}_4^\oplus$  innerhalb von 12 h als hellgelbe Nadeln. Die Kristalle wurden unter Argon filtriert, mit *n*-Hexan gewaschen und getrocknet ( $25^\circ\text{C}/10^{-3} \text{ Torr}$ ). Ausbeute 466 mg (84 %),  $\text{Fp} = 118 \text{--} 120^\circ\text{C}$ ; korrekte Elementaranalysenwerte.

Eingegangen am 18. August,  
veränderte Fassung am 10. Oktober 1989 [Z 3511]

CAS-Registry-Nummern:

$1^\ominus/\text{K}^\oplus$ , 124318-18-9;  $1^\ominus/\text{Li}^\oplus$ , 121756-21-6;  $1^\ominus/\text{NBu}_4^\oplus$ , 124318-19-0;  $2^\ominus/\text{Li}^\oplus$ , 124318-20-3.

- [1] H.-J. Gais, G. Hellmann, H. Günther, F. Lopez, H. J. Lindner, S. Braun, *Angew. Chem.* 101 (1989) 1061; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 1025.
- [2] M. J. Kaufmann, S. Gronert, D. A. Bors, A. Streitwieser, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 602.
- [3] Übersicht über Kristallstrukturen von Lithiosulfonen: G. Boche, *Angew. Chem.* 101 (1989) 286; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 277.
- [4] Struktur und Reaktivität von Lithioallylsulfonen mit Norbornan- oder Norbornen-Gerüst: a) J. Müller, *Diplomarbeit*, Universität Freiburg 1989; b) H.-J. Gais, J. Müller, S. Braun, H. J. Lindner, unveröffentlicht.
- [5] Bei einem Kaliosulfon fand man im Kristall eine Struktur des in Schema 1 gezeigten Typs: H.-J. Gais, J. Vollhardt, C. Krüger, *Angew. Chem.* 100 (1988) 1108; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 1092.
- [6] Neuere Arbeiten: P. P. Power, *Acc. Chem. Res.* 21 (1988) 147; S. Buchholz, K. Harms, M. Marsch, W. Massa, G. Boche, *Angew. Chem.* 101 (1989) 57; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 72; B. Becker, V. Enkelmann, K. Müllen, *ibid.* 101 (1989) 501 bzw. 28 (1989) 458.
- [7] a) D. A. Bors, A. Streitwieser, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 1397; b) S. Wolfe, *Stud. Org. Chem. (Amsterdam)* 19 (1985) 133, zit. Lit.
- [8] S. Bradamante, G. A. Pagani, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1986, 1035.
- [9] M. Meot-Ner (Mautner), C. A. Deakyne, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 469; G. N. J. Port, A. Pullman, *Theor. Chim. Acta* 31 (1973) 231.
- [10] a)  $[\text{PhCH}_2\text{NMe}_4]$ : W. Schlenk, J. Holtz, *Chem. Ber.* 49 (1916) 603; b)  $[\text{Ph}_2\text{C}(\text{Pr})\text{NMe}_4]$ : W. Schlenk, J. Holtz, *ibid.* 50 (1917) 274; c)  $[\text{Fluorendi}] \text{NMe}_4$  und  $[\text{CH}(\text{COOEt})_2] \text{NMe}_4$ : G. Wittig, M. Heintzler, M. W. Wetterling, *Justus Liebig's Ann. Chem.* 557 (1947) 201; d)  $[\text{MeCOCHCOMe}] \text{NMe}_4$ : A. Brändström, U. Junggren, *Acta Chem. Scand.* 23 (1969) 3585; e)  $\{[\text{NC}_2\text{C}=\text{C}(\text{CN})_2]\text{CH}\} \text{NMe}_4$ : R. L. Sass, T. D. Nichols, *Z. Kristallogr. Kristallgeom. Kristallphys. Kristallechem.* 140 (1974) 1; f)  $\{[\text{NC}_2\text{C}=\text{C}(\text{CN})_2]\text{C}_2\text{Pr}\} \text{NMe}_4$ : J. C. Huffman, *Cryst. Struct. Commun.* 5 (1976) 187; g)  $[\text{C}_5(\text{COOMe})_3] \text{NMe}_4$ : M. I. Bruce, P. A. Humphrey, B. W. Skeleton, A. H. White, *Aust. J. Chem.* 37 (1984) 2441; h)  $[\text{RC}(\text{COOR}')_2] \text{NMe}_4$ : M. T. Reetz, T. Knauf, U. Minet, C. Bingel, *Angew. Chem.* 100 (1988) 1422; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 1373.
- [11] Lösungs- und Kristallstruktur eines THF-koordinierten Dilithiosulfons: H.-J. Gais, J. Vollhardt, H. Günther, D. Moskau, H. J. Lindner, S. Braun, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 978.
- [12] a) Kristallstrukturdaten von  $(1^\ominus/\text{Li}^\oplus \cdot 2 \text{THF})_2$ : Ein Einkristall wurde in einer Glaskapillare unter Argon montiert. Raumgruppe  $\overline{P}1$ ,  $a = 12.340(7)$ ,  $b = 11.131(6)$ ,  $c = 10.990(6)$  Å,  $\alpha = 62.37(1)$ ,  $\beta = 68.06(1)$ ,  $\gamma = 67.91(1)$ °,  $V = 1202.18 \text{ Å}^3$ ,  $Z = 2$ ,  $\rho_{\text{ber}} = 1.382 \text{ g cm}^{-3}$ ,  $\mu(\text{MoK}\alpha) =$

1.46 cm<sup>-1</sup>. Intensitätsmessungen bei Raumtemperatur mit Vierkreisdiffraktometer STOE, Graphitmonochromator, 4564 Reflexe ( $2^\circ \leq \theta \leq 25^\circ$ ), 3521 symmetrieeunabhängige Reflexe mit  $|F| \geq 2\sigma$ . Strukturbestimmung: direkte Methode, anisotrope Verfeinerung mit positionierten Wasserstoffatomen der THF-Moleküle, andere Wasserstoffatome isotrop, 328 Variable,  $R = 0.060$ ,  $R_w = 0.065$  (SHELX-76, SHELX-86); b) Kristallstrukturdaten von  $1^\ominus/\text{NBu}_4^\oplus$ : Ein Einkristall wurde wie unter a) montiert. Raumgruppe  $P2_1/c$ ,  $a = 9.580(5)$ ,  $b = 16.391(5)$ ,  $c = 20.671(6)$  Å,  $\beta = 100.47(1)^\circ$ ,  $V = 3191.83$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $\rho_{\text{calc}} = 1.156$  g cm<sup>-3</sup>,  $\mu(\text{Mo}_\text{K}\alpha) = 1.09$  cm<sup>-1</sup>. Messung wie bei a), 3587 Reflexe ( $2^\circ \leq \theta \leq 20^\circ$ ) vermessen, 2567 Reflexe mit  $|F| \geq 2\sigma$ , anisotrope Verfeinerung mit positionierten Wasserstoffatomen, 357 Parameter,  $R = 0.060$ ,  $R_w = 0.065$  (SHELX-76, SHELX-86). Weitere Einzelheiten zu den Kristallstrukturuntersuchungen können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-54123, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

- [13] E. Keller, SCHAKAL-88. A FORTRAN Program for the Graphic Representation of Molecular and Crystallographic Models, Freiburg 1988.
- [14] a) R. Taylor, O. Kennard, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 5063; b) Z. Berkovitch-Yellin, L. Leiserowitz, *Acta Crystallogr. Sect. B* 40 (1984) 159; c) J. A. P. R. Sarma, G. R. Desiraja, *Acc. Chem. Res.* 19 (1986) 222; d) P. Seiler, G. R. Weisman, E. D. Glending, F. Weinhold, V. B. Johnson, J. D. Dunitz, *Angew. Chem.* 99 (1987) 1216; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 1175; e) A. G. Orpen, T. F. Koetzle, *Acta Crystallogr. Sect. C* 43 (1987) 2084.
- [15] A. Bondi, *J. Phys. Chem.* 68 (1964) 441.
- [16] Am Koaleszenzpunkt abgeschätzt nach R. J. Kurland, M. B. Rubin, M. B. Wise, *J. Chem. Phys.* 37 (1962) 974.
- [17] Dagegen fand man bei  $[\text{PhS}(\text{O})\text{CH}_2]^\ominus \text{M}^\oplus$  eine ausgeprägte Gegenionenabhängigkeit der Topomerisierungsbarriere: G. Chassaing, A. Marquet, J. Corset, F. Froment, *J. Organomet. Chem.* 232 (1982) 293.
- [18] F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* 21 (1988) 456, zit. Lit.
- [19] L. A. Avaca, A. Bewick, *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.* 41 (1973) 405.
- [20]  $1^\ominus/\text{NBu}_4^\oplus$  (vgl. Abb. 2):  $^1\text{H-NMR}$  [400 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 25 °C,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$  ( $\delta = 2.49$ ) als Standard]:  $\delta = 0.92$  (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H; 19/23/27/31-H), 1.30 (sext.,  $J = 7.3$  Hz, 8H; 18/22/26/30-H), 1.46–1.67 (m, 8H; 17/21/25/29-H), 3.04–3.23 (m, 8H; 16/20/24/28-H), 3.50 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H; 9-H), 3.86 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H; 9-H), 6.41 (m, 1H; 6-H), 6.82 (m, 2H; 5/7-H), 7.00–7.10 (m, 3H; 4/8-H, 13-H), 7.17 (m, 2H; 12/14-H), 7.32 (m, 2H; 11/15-H);  $^{13}\text{C-NMR}$  [100 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 25 °C,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$  ( $\delta = 39.5$ ) als Standard]:  $\delta = 13.4$  (C-19/23/27/31), 19.1 (C-18/22/26/30), 23.0 (C-17/21/25/29), 35.0 (C-9), 57.5 (C-16/20/24/28), 60.4 (C-2), 116.2 (C-6), 120.7 (C-4/8), 124.8 (C-13), 124.9 (C-1, J(C, F) = 344 Hz), 126.9 (C-5/7), 127.6 (C-12/14), 127.7 (C-11/15), 142.5 (C-3), 144.1 (C-10).
- [21] Die C<sub>6</sub>-S-Rotationsbarriere von  $[\text{MeSO}_2\text{CH}_2]^\ominus$  wird laut ab-initio-Rechnungen nahezu vollständig von derartigen konjugativen oder nicht-konjugativen Effekten bestimmt; Torsionseffekte spielen praktisch keine Rolle: [7a].
- [22] W. Bauer (Erlangen), persönliche Mitteilung; W. Bauer, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 67 (1984) 1972.

## Das ultimale Carcinogen *O*-Acetyl-*N*-(2-fluorenyl)-hydroxylamin („*N*-Acetoxy-2-aminofluoren“) und seine in-vitro-Reaktion zu 2-[*N*-(Desoxyguanosin-8-yl)amino]fluoren \*\*

Von Ferdinand Bosold und Gernot Boche \*

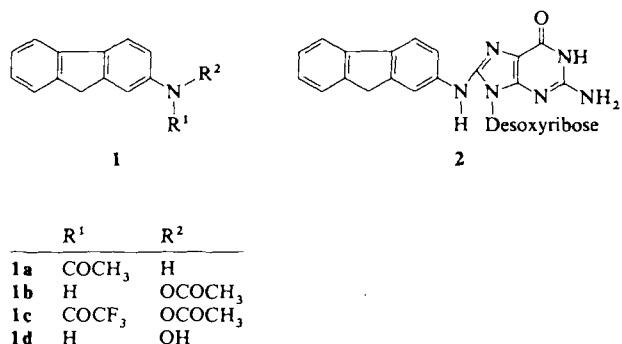
Nachdem 2-Acetylaminofluoren **1a** 1940 als Insektenvernichtungsmittel patentiert worden war (aber nie zur Anwendung kam), wurde es wegen seiner hohen Toxizität zum meist untersuchten Modellcarcinogen für aromatische Amine<sup>[1]</sup>.

Dabei zeigte sich, daß nicht **1a**, sondern der Metabolit *O*-Acetyl-*N*-(2-fluorenyl)hydroxylamin („*N*-Acetoxy-2-aminofluoren“) **1b** ein wesentliches ultimales Carcinogen sein mußte<sup>[2, 3]</sup>. So isolierte man z. B. aus der DNA von Rattenleber (nach Spaltung der DNA) überwiegend (80%) 2-[*N*-(Desoxyguanosin-8-yl)amino]fluoren **2**, d. h. ein DNA-Addukt,

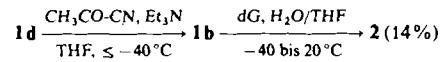
[\*] Prof. Dr. G. Boche, F. Bosold

Fachbereich Chemie der Universität  
Hans-Meerwein-Straße, D-3550 Marburg

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



das am Fluorenylamin-N-Atom keine Acetylgruppe mehr trägt<sup>[4]</sup>. **2** wurde auch aus der Niere und Brustdrüse von Ratten<sup>[5a]</sup> sowie aus der Blase und Leber von Hunden erhalten<sup>[5b]</sup>. Von Bedeutung ist auch die hohe in-vivo-Persistenz des DNA-Addukts mit **2** als Strukturteil<sup>[6]</sup>. Isomere Addukte, bei denen der Desoxyguanosin(dG)-Teil etwa an die Ring-C-Atome des Aminofluorens gebunden wäre, wurden nicht gefunden. Auch bei der Umsetzung eines Oligonucleotids mit *O*-Acetyl-*N*-(2-fluorenyl)-*N*-(trifluoracetyl)hydroxylamin **1c** wurde (nach Spaltung des Oligonucleotids) nur **2** gefaßt, wobei man **1b** als eigentliches Reagens anzunehmen hat<sup>[7]</sup>. Alle Versuche, möglicherweise *in vivo* oder *in vitro* gebildetes **1b** zu isolieren oder gar zu synthetisieren und seine Reaktivität mit (Bio)Nucleophilen zu untersuchen, schlugen bislang jedoch fehl<sup>[8]</sup>. Im folgenden berichten wir über die Herstellung der Titelverbindung **1b** und ihre *in-vitro*-Umsetzung mit dG, bei der neben **2** kein weiteres Addukt erhalten wurde<sup>[9]</sup>.



**1b** wurde analog zur Vorschrift von *Prabhakar, Lobo* und *Marques*<sup>[10]</sup> aus *N*-(2-Fluorenyl)hydroxylamin **1d** und Acetylcyanid in Tetrahydrofuran (THF) bei  $\leq -40^\circ\text{C}$  hergestellt. Das kristalline Produkt zerfällt sich oberhalb  $-40^\circ\text{C}$  rasch<sup>[11]</sup>, so daß Elementaranalyse und massenspektrometrische Analyse nicht möglich waren und die Charakterisierung auf dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum beruht (siehe Arbeitsvorschriften). Zur Umsetzung von **1b** mit dG wurde in Wasser gelöstes dG zu **1b** in THF bei  $-40^\circ\text{C}$  gegeben. Es ist bemerkenswert, daß das dG-Addukt **2** in einer Ausbeute (14%) anfällt, die mindestens um den Faktor zwei größer ist als das bei entsprechenden dG-Addukten der in<sup>[11]</sup> genannten *N*-Acetoxyarylamine der Fall ist.

Fazit: Da *in vivo* und bei der oben erwähnten Reaktion von **1c** mit einem Oligonucleotid auch nur das eine, nicht *N*-acetylierte dG-Addukt **2** erhalten wurde, ist die Umsetzung der erstmals hergestellten und isolierten Titelverbindung **1b** mit dG ausschließlich zu **2** zumindest ein starker Hinweis dafür, daß **1b** das ultimale Carcinogen ist, das auch in diesen Fällen (wenn nicht sogar generell<sup>[3]</sup>) zu **2** führt.

### Experimentelles

**1b:** Eine Lösung von 690 mg (10.0 mmol) Acetylcyanid in 25 mL THF wurde tropfenweise und unter heftigem Rühren zu einer auf  $-40$  bis  $-50^\circ\text{C}$  gekühlten Lösung von 1.97 g (10.0 mmol) **1d** und 1.11 g (11.0 mmol)  $\text{Et}_3\text{N}$  in 50 mL THF gegeben. Die Temperatur darf  $-40^\circ\text{C}$  nie überschreiten! Nach 2 h wurden ca. 50 mL THF abgezogen und 30 mL  $-40^\circ\text{C}$  kalter Petrolether ( $K_p = 40$ – $60^\circ\text{C}$ ) zugegeben. Nach sofortigem Filtrieren (Fritte  $-78^\circ\text{C}$ ) wurde das Filtrat mit 180 mL Petrolether ( $K_p = 40$ – $60^\circ\text{C}$ ;  $-40^\circ\text{C}$ ) verdünnt und ca. 1 h bei  $-78^\circ\text{C}$  gehalten. Die ausgefallenen farblosen Kristalle wurden bei  $-78^\circ\text{C}$  abfiltriert, mit Petrolether ( $-78^\circ\text{C}$ ) gewaschen, bei  $-40^\circ\text{C}$  im Vakuum getrocknet und bei  $-78^\circ\text{C}$  aufbewahrt. Ausb.: 1.43 g (60%). Oberhalb  $-40^\circ\text{C}$  tritt rasch Zersetzung (Schwarzfärbung) ein.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $[\text{D}_6]\text{THF}$ , 233 K):  $\delta = 2.18$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.84 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.99 (d, 1H,