

Biomimetische Studien zu den Bisorbicillinoiden: Totalsynthese von Bisorbicillinol, Bisorbibutenolid und Trichodimerol^{}**

K. C. Nicolaou,* Klaus B. Simonsen,
Georgios Vassilikogiannakis,
Phil S. Baran, Veroniki P. Vidali,
Emmanuel N. Pitsinos und
Elias A. Couladouros

Professor Gerasimos J. Karabatsos
zum 67. Geburtstag gewidmet

Die Bisorbicillinoiden^[1] sind eine wachsende Familie neuartiger Naturstoffe mit vielfältigen und interessanten biologischen Aktivitäten. Zu dieser Klasse gehören Bisorbicillinol **1**,^[2] Bisorbibutenolid **2**,^[3] Trichodimerol **4**,^[4] Bisorbicillinol **5**^[3] und Bisvertinol **6**,^[5] von denen angenommen wird, daß ihre Biosynthese von Sorbicillin **3** ausgeht, das selbst eine natürlich vorkommende Verbindung ist (Abbildung 1).^[6]

Bisorbicillinol **1**, Bisorbibutenolid **2** und Bisorbicillinol **5** wurden aus verschiedenen Pilzstämmen isoliert. Sie haben antioxidative Eigenschaften,^[2, 3] während eine oxidierte Form von Bisvertinol **6** der erste Inhibitor der Biosynthese von β -D-Glucanen und daher ein potentielles Fungizid ist.^[5b] Trichodimerol **4** hingegen, welches ursprünglich aus dem Stamm *Trichoderma* isoliert wurde, weist inhibierende Eigenschaften gegenüber der Lipopolysaccharid(LPS)-induzierten Produktion des Tumor-Nekrose-Faktors

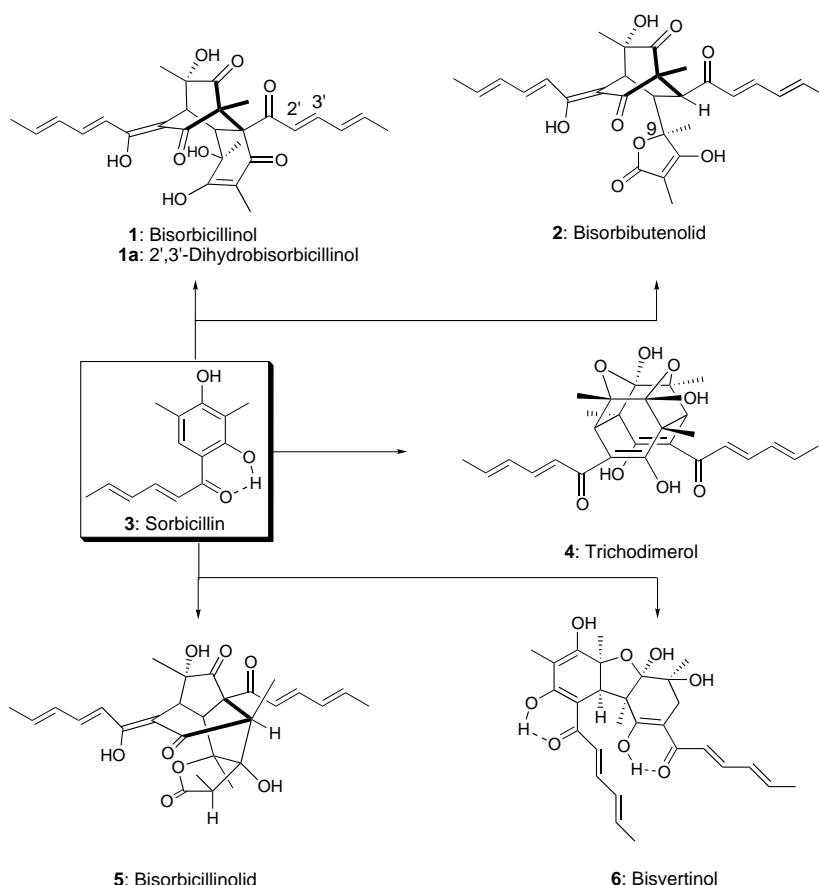


Abbildung 1. Strukturen ausgewählter Bisorbicillinoiden und ihrer postulierten biosynthetischen Vorstufe Sorbicillin **3**.

α (TNF- α) in menschlichen Monocyten auf und ist daher eine mögliche Leitstruktur für Medikamente zur Behandlung des septischen Schocks.^[4b] Die neuartige und komplexe Struktur dieser Moleküle in Verbindung mit ihren herausragenden biologischen Eigenschaften und ihren ungewöhnlichen Biosynthesewegen veranlaßten uns, Arbeiten zur Totalsynthese dieser Verbindungen zu beginnen, die sich an ihrer Biosynthese orientieren. Hier berichten wir über die biomimetische Totalsynthese von Bisorbicillinol **1**, Bisorbibutenolid **2** und Trichodimerol **4**, drei Vertretern dieser Naturstoffklasse.

Das gemeinsame Merkmal dieser strukturverwandten Decaketide wird anhand der mechanistisch ähnlichen Synthesevorschläge deutlich, die sich auf die biosynthetische Vorstufe Sorbicillin **3** beziehen (Abbildung 1 und 2). Es wird daher vermutet, daß das erste Beispiel für diese Klasse, Bisvertinolin **1a**, das 1983 von Dreiding et al. beschrieben wurde, durch eine Diels-Alder-Reaktion zwischen zwei unterschiedlichen Chinolen, die durch eine enantioselektive Oxidation aus **3** und 2',3'-Dihydrosorbicillin entstehen, gebildet wird.^[7] Eine ähnliche Hypothese wurde von Abe et al. aufgestellt, um die Biosynthese des erst kürzlich isolierten Bisorbicillinols **1** zu erklären (Abbildung 1).^[2] Die gleiche Arbeitsgruppe schlug für die Biosynthese der kurz danach entdeckten Verbindungen Bisorbibutenolid **2** und Bisorbicillinol **5** eine anionische Umlagerung von **1** vor.^[3a] Vor kurzem haben wir einen möglichen Biosyntheseweg für Trichodimerol **4** vorgeschlagen, der eine zweistufige Reak-

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, Dr. K. B. Simonsen,
Dr. G. Vassilikogiannakis, P. S. Baran
Department of Chemistry and
Skaggs Institute for Chemical Biology
Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
Fax: (+1) 858-784-2469
E-mail: kcn@scripps.edu

und
Department of Chemistry and Biochemistry
University of California, San Diego
9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)

V. P. Vidali,^[+] Dr. E. N. Pitsinos, Prof. Dr. E. A. Couladouros^[+]
Organic and Bioorganic Chemistry Laboratories
NCRS Demokritos
153 10 Agia Paraskevi, Attikis, POB 60228, GR-Athen (Griechenland)

[+] Weitere Adresse:
Department of Sciences, Chemistry Laboratory
Agricultural University of Athens
Iera Odos, GR-Athen 11855 (Griechenland)

[**] Wir danken Dr. D. H. Huang und Dr. G. Siuzdak für ihre Hilfe bei NMR-spektroskopischen bzw. massenspektrometrischen Untersuchungen. Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (USA), vom Skaggs Institute for Chemical Biology sowie von den Firmen Schering Plough, Pfizer, Glaxo, Merck, Hoffmann-La Roche, DuPont und Abbott gefördert. K.B.S. dankt der Alfred Benzon Foundation (Dänemark) für ein Postdoktorandenstipendium.

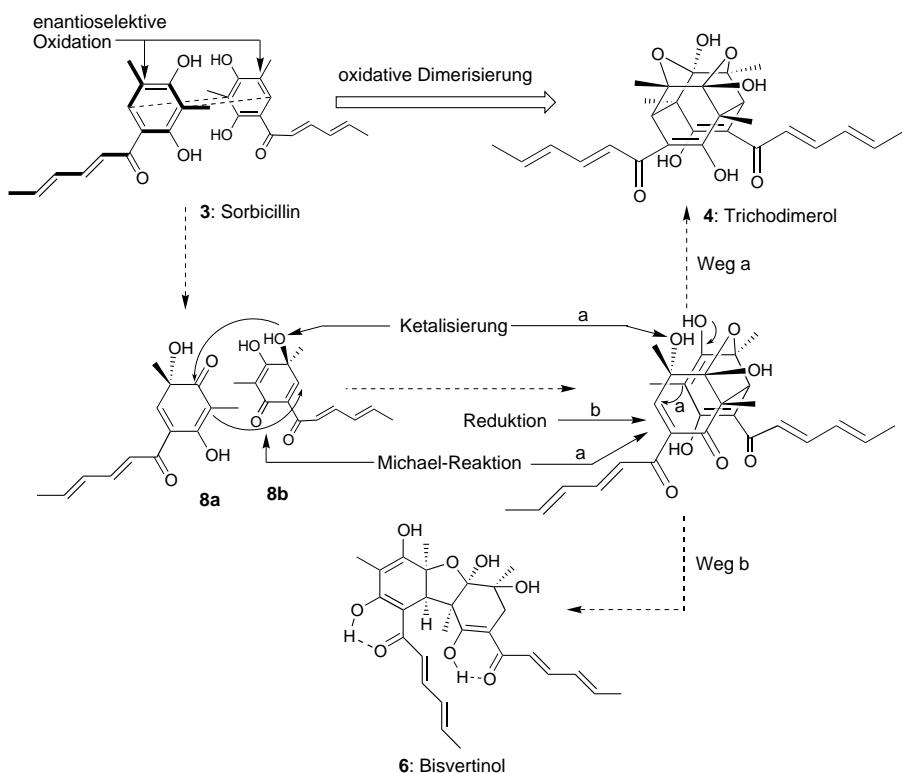


Abbildung 2. Vorschläge zur Biosynthese von Trichodimerol **4** und Bisvertinol **6** aus Sorbicillin **3**.

tionsfolge aus Michael-Addition und Ketalisierung einer oxidierten Form von **3** beinhaltet.^[1] Wir vermuten nun, daß die Biosynthese der Bisvertinole (z.B. **6**), die die größte Gruppe der Bisorbicillinoide bilden, nach einem ähnlichen Weg verläuft. Der vorgeschlagene Mechanismus schließt eine Michael-Addition mit nachfolgender Ketalisierung sowie eine abschließende Reduktion ein (siehe Abbildung 2).^[8]

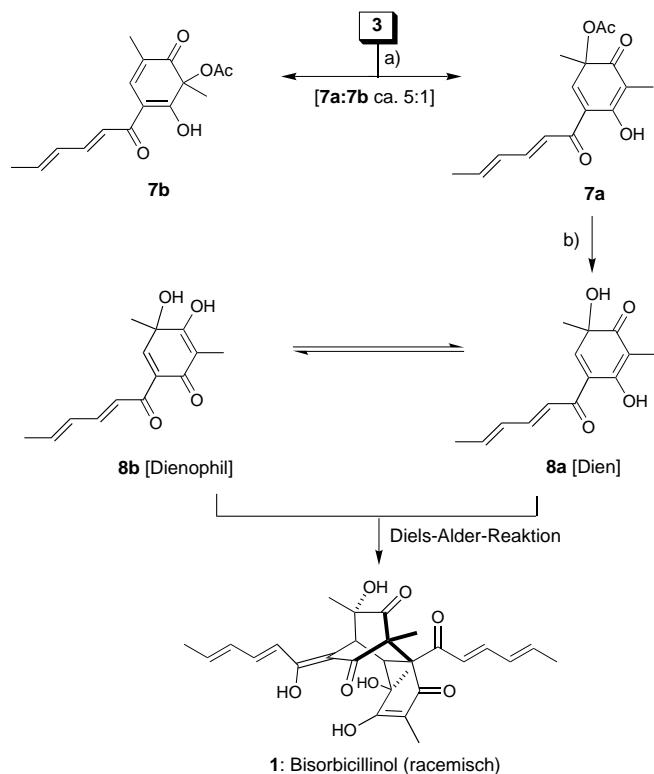
Angeregt durch Betrachtungen zur Biosynthese begannen unsere Synthesestudien zu den Bisorbicillinoiden mit Sorbicillin **3**, das zum Acetat **7a** umgesetzt werden sollte (Schema 1). **3**, das durch Bortrifluorid-katalysierte Acetylierung von 2,4-Dimethylresorcin^[9] mit Sorbinsäure zugänglich ist,^[10] wurde mit Bleitetraacetat in Essigsäure oxidiert, wobei das gewünschte Acetat **7a** und sein Regioisomer **7b** in einem Verhältnis von ca. 5:1 erhalten wurden (Schema 1). Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Aceton 9:1) und anschließendes Umkristallisieren lieferten **7a** in einer Ausbeute von 40% (Tabelle 1).

Die Behandlung des Acetats **7a** mit festem KOH (10 Äquiv.) in THF/H₂O (9:1; 0.05 M) bei 0 °C über eine Stunde und anschließendes Auffangen mit 1N wäßriger HCl lieferten das Diels-Alder-Addukt Bisorbicillinol **1** in einer Ausbeute von 40%. Die spektroskopischen Eigenschaften von synthetisch hergestelltem **1** stimmten mit denen von Abe et al. beschriebenen überein.^[2, 11] Die Reaktion verläuft mit einer bemerkenswerten Regio- und Diastereokontrolle (*endo*-Selektivität), denn es werden vier Stereozentren gebildet, von denen zwei quartär sind.^[12]

Es wird vermutet, daß die ersten Stufen dieser Reaktionssequenz (**7a** → **1**) eine Desacetylierung beinhalten, die nach anschließender Äquilibrierung des resultierenden Dianions zu einer Mischung von Dichinolaten (abgeleitet aus **8a** und

8b, Schema 1) führt. Ein Ansäuern der Reaktionsmischung führt zunächst zur Bildung der Chinole **8a** und **8b**, welche sofort in einer Diels-Alder-Reaktion zu **1** reagieren. Eine ähnliche Dimerisierung wurde von Barton et al. bei der Umsetzung von Phenolen mit Diphenylselen-säureanhydrid zur Herstellung von *ortho*-Chinolen beobachtet.^[13] Der vorgeschlagene Weg von **7a** zu **1** wurde durch NMR-spektroskopische Studien belegt. So wiesen die ¹H-NMR-Signale bei der Durchführung der oben beschriebenen Reaktion mit [D₈]THF und D₂O als Lösungsmittel auf das Vorliegen von zwei unterschiedlichen Chinolaten in der sich schnell Tieforange färbenden Lösung hin, erst nach Ansäuern wurde die Bildung von **1** beobachtet. Diese Befunde legten nahe, daß die direkte Umsetzung von **7a** zu **1** durch saure Hydrolyse der Acetatgruppe gelingen könnte. Tatsächlich konnte dies bewiesen werden, denn die Behandlung von

7a mit konz. HCl in THF lieferte **1** in 43% Ausbeute. Wiederum belegte ein ¹H-NMR-Experiment die kurze Lebensdauer der



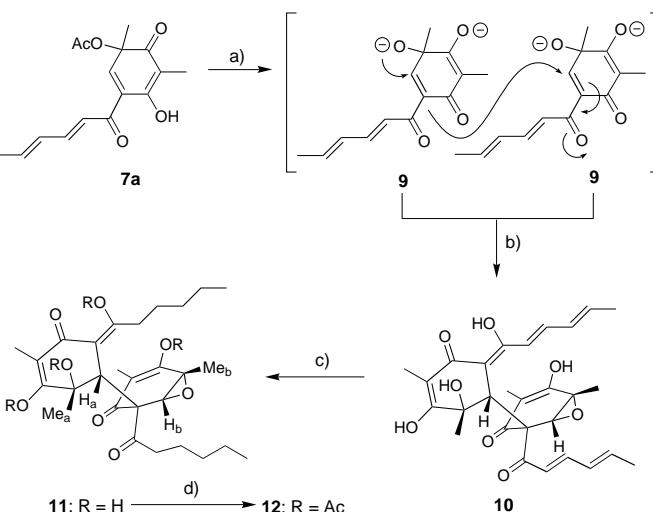
Schema 1. Biomimetische Totalsynthese von Bisorbicillinol **1** aus Sorbicillin **3**. a) 1.2 Äquiv. Pb(OAc)₄, AcOH, 25 °C, 2 h, 40% **7a** und 10% **7b**; b) 10 Äquiv. KOH, THF/H₂O (9:1), 0 °C, 2 h; dann 1N wäßr. HCl, 40%; oder THF/konz. HCl (9:1), 25 °C, 2 h, 43%.

Tabelle 1. Ausgewählte physikalische und spektroskopische Daten von **7a**, **12** und **13**.

7a: $R_f = 0.41$ (Kieselgel, Dichlormethan/Aceton 9:1); Schmp. 149–150 °C (Diethylether/n-Hexan); IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2930, 1737, 1650, 1644, 1612, 1555, 1215, 1245, 1070, 1018 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.90$ (s, 1 H), 7.46 (dd, $J = 14.8, 10.8 \text{ Hz}$, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 6.66 (d, $J = 14.8 \text{ Hz}$, 1 H), 6.38 (m, 1 H), 6.31 (m, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 1.93 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 3 H), 1.86 (s, 3 H), 1.49 (s, 3 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 195.4, 193.7, 170.4, 162.9, 152.3, 148.7, 145.3, 130.5, 125.9, 120.6, 112.1, 78.6, 24.5, 21.0, 19.6, 7.6$; HR-MS (MALDI): ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{Na} [\text{M}+\text{Na}^+]$: 313.1052, gef.: 313.1055
12: $R_f = 0.40$ (Kieselgel, Essigsäureethylester/n-Hexan 2:3); IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2931, 1769, 1710, 1671, 1370, 1242, 1185, 1071 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): $\delta = 5.90$ (s, 1 H), 4.08 (s, 1 H), 3.51 (ddd, $J = 13.8, 10.0, 5.5 \text{ Hz}$, 1 H), 2.87 (dt, $J = 19.3, 7.3 \text{ Hz}$, 1 H), 2.63 (ddd, $J = 13.7, 10.1, 5.5 \text{ Hz}$, 1 H), 2.19 (dt, $J = 19.3, 7.3 \text{ Hz}$, 1 H), 1.96 (s, 3 H), 1.92–1.86 (m, 1 H), 1.86 (s, 3 H), 1.78 (s, 3 H), 1.73 (s, 3 H), 1.72 (s, 3 H), 1.69 (s, 3 H), 1.68–1.61 (m, 1 H), 1.59 (s, 3 H), 1.58–1.52 (m, 2 H), 1.50 (s, 3 H), 1.41–1.34 (m, 2 H), 1.33–1.26 (m, 2 H), 1.25–1.16 (m, 2 H), 1.15–1.07 (m, 2 H), 0.88 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 3 H), 0.81 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, C_6D_6): $\delta = 205.2, 194.5, 184.9, 168.6, 167.7, 166.2, 165.4, 163.4, 157.8, 157.7, 127.3, 127.0, 119.7, 82.7, 79.6, 79.2, 71.5, 59.7, 44.0, 33.0, 32.0, 31.2, 27.7, 25.4, 23.4, 23.0, 22.9, 22.9, 21.6, 20.7, 20.0, 19.9, 14.3, 14.1, 10.7, 10.6$; HR-MS (MALDI): ber. für $\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{O}_{12}\text{Na} [\text{M}+\text{Na}^+]$: 695.3038, gef.: 695.3013
13: $R_f = 0.38$ (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 19:1); IR (Film): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2933, 1790, 1619, 1558, 1415, 1349, 1224, 1095, 948 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, C_6D_6): $\delta = 16.95$ (s, 1 H), 7.48 (dd, $J = 14.5, 10.9 \text{ Hz}$, 1 H), 6.19–6.11 (m, 1 H), 5.74 (d, $J = 14.4 \text{ Hz}$, 1 H), 5.72–5.64 (m, 1 H), 2.77 (dd, $J = 12.2, 8.3 \text{ Hz}$, 1 H), 2.08 (dd, $J = 17.5, 8.3 \text{ Hz}$, 1 H), 2.05 (s, 3 H), 1.90 (dd, $J = 17.5, 12.2 \text{ Hz}$, 1 H), 1.53 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3 H), 1.11 (s, 3 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, C_6D_6): $\delta = 189.9, 175.2, 168.7, 163.9, 140.2, 137.7, 131.1, 119.4, 110.9, 101.7, 84.0, 41.5, 36.4, 23.9, 18.6, 7.8$; HR-MS (MALDI): ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{Na} [\text{M}+\text{Na}^+]$: 313.1052, gef.: 313.1063

Chinole **8a und **8b**.** Das Auftreten von Signalen von **1** bei gleichzeitigem Verschwinden von Signalen von **7a** konnte über einen Zeitraum von zwei Stunden sehr gut beobachtet werden.

Bei der Verseifung von **7a** mit KOH (10 Äquiv.) in einer sehr kleinen Menge THF/H₂O (10:1) wurde interessanterweise ein anderes Produkt und nur eine geringe Menge Bisorbicillinol **1** erhalten (Schema 2). Obwohl die neue

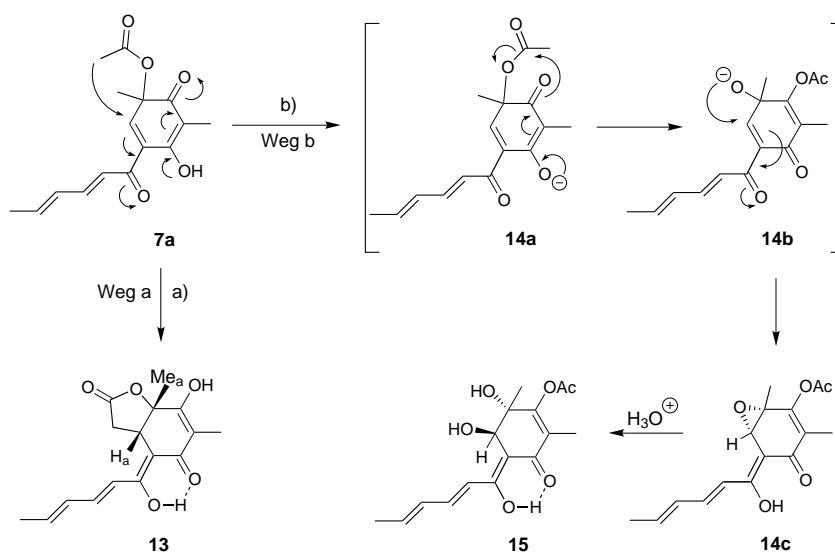


Schema 2. Synthese des Sorbicillin-Dimers **10** aus **7a**. a) 10 Äquiv. KOH, THF/H₂O (10:1), 0 °C, 2 h; b) 1N wäbr. HCl, 65 % (Rohausbeute); c) H_2 , 10 % Pd/C, EtOAc, 25 °C, 2 h, 81 %; d) 10 Äquiv. Ac_2O , 0.1 Äquiv. 4-DMAP, EtOAc, 25 °C, 2 h, 80 %. NOE-Daten für **12**: Me_a/H_a (4.5 %), H_a/H_b (3.9 %) und H_b/Me_b (3.0 %). – 4-DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin.

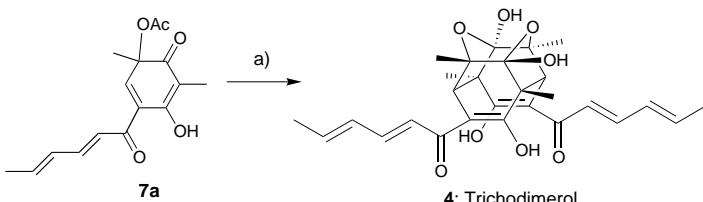
Verbindung gemäß Dünnschichtchromatographie das Hauptprodukt war (ca. 65 % des Rohprodukts), konnte sie aufgrund ihrer Instabilität gegenüber Kieselgel nur mit Hilfe von Flash-Säulenchromatographie oder präparativer Dünnschichtchromatographie gewonnen werden, wobei die Ausbeute geringer war. Die physikalischen Eigenschaften der Verbindung lassen auf eine dimere Struktur schließen (→**10**). Um diese Vermutung zu überprüfen, wurden die Seitenketten hydriert (H_2 , 10 % Pd/C, EtOAc, 81 %). Die anschließende Acetylierung des dabei erhaltenen Produkts **11** (Ac_2O , 4-DMAP, 80 %) lieferte das Tetraacetat **12**, dessen Struktur mit ^1H -, ^{13}C -, ^1H - $^1\text{H-COSY}$ -, HMQC- und HMBC-NMR-Techniken bestimmt wurde. Zur Ermittlung der Konfiguration von **12** (Schema 2) waren NOE-Daten besonders hilfreich, die in einem 1D-NOE-NMR-Experiment für folgende Protonen festgestellt wurden: Me_a/H_a (4.5 %); H_a/H_b (3.9 %); H_b/Me_b (3.0 %). Eine mechanistische Erklärung für die Bildung von **10** aus **7a** ist in Schema 2 gezeigt. Es wird angenommen, daß sich das zunächst gebildete Dianion **9** in einer intramolekularen Michael-Addition zu einem Epoxydianion (nicht abgebildet) umlagert, das dann ein zweites Molekül **9** angreift, wobei in einer intermolekularen Michael-artigen Reaktion ein quartäres Zentrum entsteht; durch Ansäuern wird dann das Produkt **10** erhalten.

In einer weiteren Reihe von Experimenten versuchten wir, das Acetat **7a** zu Reaktionen zu zwingen, die zur Synthese weiterer Bisorbicillinoide führen sollten. Während die Reaktion von **7a** mit LiHMDS bei $-78 \rightarrow 25^\circ\text{C}$ nur ein orangefarbenes Lithiumenolat ergab, wurde bei der Behandlung von **7a** mit KHMDS im Überschuß (3.0 Äquiv.) in wasserfreiem THF bei -78°C zunächst eine rote Lösung gebildet, die nach Ansäuern das gelbe γ -Lacton **13** lieferte (60 % Ausbeute, Schema 3). Wurde die gleiche Reaktion mit 0.9 Äquivalenten KHMDS bei -78°C durchgeführt, so führte dies zunächst zu einer gelben Lösung (vermutlich wegen des Enolat-Ions), aus der nach 12 h bei 25°C und anschließender wässriger Aufarbeitung das gelbe, labile *trans*-Diol **15** isoliert wurde. Mechanistisch können diese Vorgänge durch die Annahme von Enolat-induzierten Kaskadenreaktionen erklärt werden. So muß sich zur Entstehung von **13** die Chinoleinheit des Acetats **7a** unter Bildung des Acetat-Enolats umlagern, bevor dieses über eine intramolekulare Michael-Addition an das Enon-System reagiert (Schema 3, Weg a). Mit weniger als einem Äquivalent Base geht **7a** eine andere Reaktionssequenz ein (Weg b). Initiiert durch die Bildung des Chinolats **14a** folgt die Wanderung einer Acetatgruppe, die zum Alkoxy-Anion **14b** führt, das intramolekular in einer Michael-Addition unter Bildung des Epoxids **14c** an das Enon-System addiert. Die stereoselektive Öffnung des Epoxids durch Wasser liefert das Diol **15**.^[14]

Das Ziel, Trichodimerol **4** aus **7a** herzustellen, wurde schließlich durch eine andere Methode zum Abfangen des entsprechenden monomeren Dichinolats erreicht (Schema 4). So lieferte die Behandlung von **7a** mit $\text{CsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ über 7 h gefolgt von der Zugabe von pulverisiertem $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ und 12 h Röhren bei 25°C **4** in einer Ausbeute von 16 % nach säulenchromatographischer Aufarbeitung; außerdem wurden **3** (12 %) und **1** (22 %) gebildet. Das synthetisch hergestellte Trichodimerol **4** (racemisch) hatte identische spektroskopische



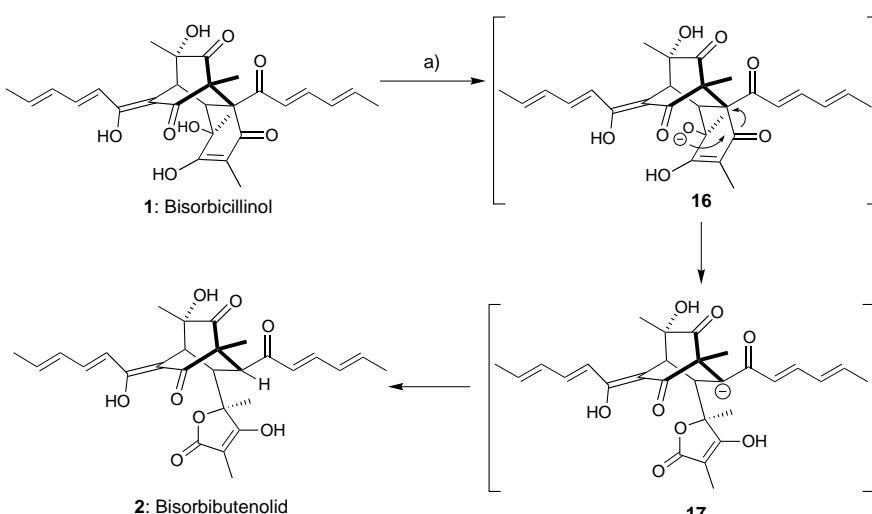
Schema 3. Reaktionen des Acetats **7a**. a) 3.0 Äquiv. KHMDS, THF, -78°C , 2 h, 60%; b) 0.9 Äquiv. KHMDS, THF, $-78\rightarrow25^{\circ}\text{C}$, 2 h; dann 25°C , 12 h, 35 %. NOE-Daten für **13**: Me_a (1.8%). – KHMDS = Kaliumsalz von 1,1,1,3,3-Hexamethyldisilazan.



Schema 4. Biomimetische Totalsynthese von Trichodimerol **4** aus **7a**. a) 10 Äquiv. $\text{CsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, MeOH , 25°C ; dann $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 12 h, 25°C , 16 % **4**, 12 % **3** und 22 % **1**.

sche Eigenschaften wie das von Ayer et al. beschriebene.^[4a, 15] Die sehr langsame Neutralisierung dieser Reaktion ist entscheidend für die außergewöhnliche Dimerisierung des Acetats **7a**.^[16]

Schließlich wurde die von Abe et al. aufgestellte Hypothese^[3] zur Biosynthese von Bisorbibutenolid **2** und Bisorbicillinol **5** aus Bisorbicillinol **1** untersucht. In der Tat wurde



Schema 5. Biomimetische Synthese von Bisorbibutenolid **2** aus Bisorbicillinol **1**. a) 1.1 Äquiv. KHMDS, THF, 25°C , 24 h; dann 1 N währ. HCl , 80 %.

durch die Behandlung von **1** in THF mit einem Äquivalent KHMDS bei Raumtemperatur ein polareres Produkt erhalten (Ausbeute 80%), dessen Identität durch spektroskopische Methoden und den Vergleich seiner ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren mit denen der natürlich vorkommenden Verbindung als Bisorbibutenolid **2** belegt werden konnte (Schema 5).^[11] Interessanterweise wurde bei dieser Reaktion kein Bisorbicillinol **5** gebildet.

Die hier beschriebenen Ergebnisse, einschließlich der Totalsynthese von Bisorbicillinol **1**, Bisorbibutenolid **2** und Trichodimerol **4**, bringen Licht in die Chemie der Bisorbicillinoide und bestätigen eine Reihe von Hypothesen bezüglich deren Biosynthese. Darüber hinaus erweitern die bei dieser Studie erarbeiteten neuen Synthesewege das Repertoire der Kaskadenreaktionen und eröffnen Möglichkeiten für die Herstellung komplexer Verbindungen. Die ungewöhnlichen Molekülgerüste bereichern den Pool an anspruchsvollen synthetischen Intermediaten und Synthesebausteinen.

Eingegangen am 6. September,
ergänzte Fassung am 11. Oktober 1999 [Z 13976]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3555–3559

Stichwörter: Biomimetische Synthesen • Bisorbicillinoide • Dimerisierungen • Naturstoffe • Trichodimerol

- [1] Der Begriff „Bisorbicillinoide“ wurde kürzlich von uns zur Beschreibung aller dimeren, von Sorbicillin abgeleiteten, natürlich vorkommenden Verbindungen eingeführt: K. C. Nicolaou, R. Jautelat, G. Vassilikogiannakis, P. S. Baran, K. B. Simonsen, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3651–3665.
- [2] N. Abe, T. Murata, A. Hirota, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1998**, *62*, 661–666.
- [3] a) N. Abe, T. Murata, A. Hirota, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1998**, *62*, 2120–2126; b) Ein zweiter Pilzmetabolit, der sich in seiner Struktur von Bisorbibutenolid **2** nur bezüglich der relativen Konfiguration an C9 unterscheidet, wurde 1997 isoliert und Trichotetronin genannt: O. Shirota, V. Pathak, C. F. Hossain, S. Sekita, K. Takatori, M. Satake, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1997**, 2961–2964.
- [4] a) R. Andrade, W. A. Ayer, P. P. Mebe, *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 2526–2535; b) G. A. Warr, J. A. Veitch, A. W. Walsh, G. A. Hesler, D. M. Pirnik, J. E. Leet, P.-F. M. Lin, I. A. Medina, K. D. McBrien, S. Forenza, J. M. Clark, K. S. Lam, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 234–240.
- [5] a) L. S. Trifonov, H. Hilpert, P. Floersheim, A. S. Dreiding, D. M. Rast, R. Skrivanova, L. Hoesch, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3157–3179; b) M. Kontani, Y. Sakagami, S. Marumo, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2577–2580.

- [6] a) D. J. Cram, M. Tishler, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 4238–4239;
b) D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 4240–4243.
- [7] a) L. S. Trifonov, A. S. Dreiding, L. Hoesch, D. M. Rast, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1843–1846; b) L. S. Trifonov, J. H. Bieri, R. Prewo, A. S. Dreiding, L. Hoesch, D. M. Rast, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 4243–4256.
- [8] In einem früheren Vorschlag zur Biosynthese von Bisvertinol **6** aus Sorbicillin wurde ein unterschiedlicher Weg beschrieben, bei dem eine Epoxidierung von Sorbicillin, Reduktion, Dimerisierung und anschließende Ketalisierung als Syntheseweg vermutet wird: siehe Lit. [7].
- [9] W. Baker, H. F. Bondy, J. F. W. McOmie, H. R. Tunnicliff, *J. Chem. Soc.* **1949**, 2834–2835.
- [10] J. F. W. McOmie, M. S. Tute, *J. Chem. Soc.* **1958**, 3226–3227. Diese Methode stellte sich bei großen Ansätzen als überlegen gegenüber der von der Arbeitsgruppe von Sartori beschriebenen heraus, siehe: F. Bigi, G. Casiraghi, G. Casnati, S. Marchesi, G. Sartori, C. Vignali, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4081–4084.
- [11] Wir danken Dr. N. Abe, Universität Shizuoka, der uns freundlicherweise die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von **1** und **2** zur Verfügung stellte.
- [12] **7a** ergab beim Erhitzen in Benzol oder AcOH über einige Stunden nicht das Diels-Alder-Produkt **1**.
- [13] a) D. H. R. Barton, P. D. Magnus, M. N. Rosenfeld, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 301–301; b) D. H. R. Barton, P. D. Magnus, J. C. Quinney, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 1610–1614. Siehe auch: E. Adler, K. Holmberg, *Acta. Chem. Scand. Ser. B* **1974**, *28*, 465–472.
- [14] Es wurden auch Versuche unternommen, **7a** unter Lewis-Säure-Katalyse reagieren zu lassen. Interessanterweise wurde als Hauptprodukt bei der Behandlung von **7a** mit TBSOTf oder TMSOTf **3** erhalten, **1** wurde dabei nur in geringer Menge gebildet. – TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl; Tf = Trifluormethansulfonyl; TMS = Trimethylsilyl.
- [15] Trichodimerol **4** stand uns für einen direkten Vergleich nicht zur Verfügung.
- [16] Für die erste Synthese von enantiomerenreinem Trichodimerol durch eine Dimerisierung des entsprechenden Enantiomers von **7a** siehe: D. Barnes-Seeman, E. J. Corey, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1503–1504.

Kristallstruktur eines heterochiralen Sulfoximin-stabilisierten Dilithiomethan-Derivats

Jürgen F. K. Müller,* Markus Neuburger und Bernhard Spingler

Dilithiomethan und davon abgeleitete, durch ein Heteroatom stabilisierte Analoga waren in den letzten Jahren Gegenstand intensiver Forschung. Einerseits wurde die Aufklärung der Eigenschaften und der Strukturen dieser Verbindungen verfolgt, andererseits hatten mehrere Studien die Einsatzmöglichkeiten dieser Reagentien in der Synthese zum Ziel.^[1] Die Struktur von Dilithiomethan, der einfachsten organi-

schen polylithiierten Verbindung, wurde im Festkörper durch Röntgenstrukturanalyse und NMR-Spektroskopie aufgeklärt, wogegen in Lösung keine experimentellen Informationen vorliegen.^[2] In der Gasphase konnten experimentell dimere Spezies nachgewiesen werden.^[3] Aufgrund von theoretischen Studien wurden für Dilithiomethan und seine höheren Aggregate tetraedrische und planare Strukturen vorgeschlagen.^[4] Die Strukturen von Heteroatom-stabilisierten geminalen Dianionen wie dilithiierten Phosphonaten,^[5] Phosphiniminen,^[6] Sulfonen und Nitrilen^[7] wurden im Festkörper und in Lösung bestimmt sowie theoretisch vorhergesagt. Von Sulfonen und Sulfoximinen sind α , *o*-dilithiierte Intermediate bekannt, die in Abfangreaktionen mit Elektrophilen eine ähnliche Reaktivität wie α,α -Dianionen aufweisen.^[8] Dies gilt auch für Quasi-Dianion-Komplexe (QUADACs) wie den Komplex zwischen monolithiiertem Benzonitril und Lithiumdiisopropylamid (LDA).^[9] Geminale Dianionen wurden bereits erfolgreich als Supernucleophile oder Bisnucleophile in der organischen Synthese eingesetzt.^[1] Deshalb ist es überraschend, daß chiral substituierte Dilithiomethan-Derivate noch nicht beschrieben wurden. Aufgrund der Diastereotropie der geminalen Lithiumatome sind sie nämlich vielversprechende Reagenzien für die asymmetrische Synthese.^[8, 10] Diese Reagenzien könnten prinzipiell in aufeinanderfolgenden Reaktionschritten die Knüpfung von zwei C-C-Bindungen stereoselektiv vermitteln. Hier stellen wir mit der Kristallstruktur eines α,α -dilithiierten Sulfoxims den ersten experimentellen Nachweis für ein chirales Dilithiomethan-Derivat vor.

Das monolithiierte Sulfoximin **2** wurde durch Versetzen einer Lösung von racemischem **1b** in *N,N,N',N'*-Tetramethyl-ethylenediamin (TMEDA) mit einem Äquivalent *nBuLi* bei -78°C erhalten. Aus der gelbgrünen Lösung wuchsen gelbe Kristalle, die für eine Röntgenstrukturanalyse geeignet waren. Abbildung 1 zeigt die Molekülstruktur des Lithiumkomplexes **2** im Kristall. Zum Vergleich wurde die Molekülstruktur des Eduktes **1a** ebenfalls bestimmt.^[11]

In **2** sind zwei lithiierte benzylike Sulfoximin-Einheiten mit entgegengesetzter Konfiguration am S-Atom durch N-Li-O-Brücken verknüpft und bilden so einen achtgliedrigen Ring

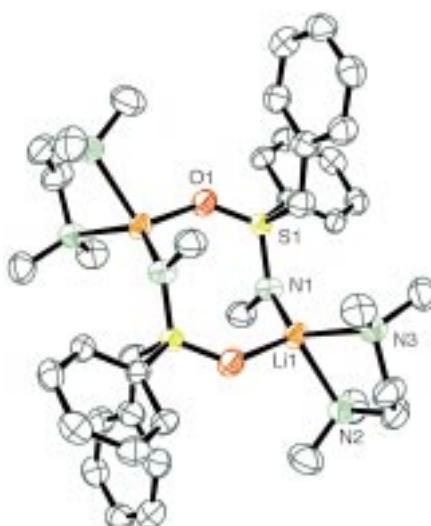


Abbildung 1. Molekülstruktur von **2** im Kristall. H-Atome sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt.

[*] Dr. J. F. K. Müller, M. Neuburger

Institut für Anorganische Chemie der Universität
Spitalstrasse 51, CH-4056 Basel (Schweiz)
Fax: (+41) 61-267-1018
E-Mail: muellerju@ubaclu.unibas.ch

Dr. B. Spingler
Massachusetts Institute of Technology
Department of Chemistry
Cambridge, MA 02139 (USA)