

Anwendungsgebiet für diese Protein-Polymer-Hybridmaterialien in Bereichen wie Diagnostik, Sensortechnik, Protein-Kristallisation und kontrollierte Wirkstoff-Freisetzung.

Eingegangen am 11. Mai,  
ergänzte Fassung am 28. August 2000 [Z15109]

- [1] L. Zhang, A. Eisenberg, *Science* **1995**, *268*, 1728.
- [2] A. S. Jenekhe, X. L. Chen, *Science* **1998**, *279*, 1903.
- [3] C. Nardin, T. Hirt, J. Leukel, W. Meier, *Langmuir* **2000**, *16*, 1035.
- [4] Y.-Y. Won, H. T. Davis, F. S. Bates, *Science* **1999**, *283*, 960.
- [5] B. M. Fisher, Y.-Y. Won, D. S. Ege, J. C. M. Lee, F. S. Bates, D. E. Fisher, D. A. Hammer, *Science* **1999**, *284*, 1143.
- [6] C. Nardin, M. Winterhalter, W. Meier, *Langmuir*, im Druck.
- [7] C. Wang, R. J. Stewart, J. Kopecek, *Nature* **1999**, *397*, 417.
- [8] D. A. Hajduk, M. B. Kossuth, M. A. Hillmyer, F. S. Bates, *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102*, 4269.
- [9] D. D. Lasic, *Liposomes: From Physics to Applications*, Elsevier, Amsterdam, **1993**.
- [10] T. Hirt, R. C. Baron, D. Lohman, W. Meier, WO-A 99/12059, **1999**.
- [11] W. Meier, *Macromolecules* **1998**, *31*, 2212.
- [12] R. Benz, K. Bauer, *Eur. J. Biochem.* **1988**, *176*, 1.
- [13] P. Mueller, D. P. Rudi, H. T. Tien, W. C. Wescott, *J. Phys. Chem.* **1963**, *67*, 534.
- [14] H. Nikaido, *Mol. Microbiol.* **1992**, *6*, 435.
- [15] M. Winterhalter, *Colloids Surf. A* **1999**, *149*, 547.
- [16] T. Schirmer, T. A. Keller, Y.-F. Wang, J. P. Rosenbusch, *Science* **1995**, *267*, 512.
- [17] B. Eisenberg, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 117.
- [18] R. Benz, A. Schmid, R. E. W. Hancock, *J. Bacteriol.* **1985**, *162*, 722.
- [19] N. Saint, K. L. Lou, C. Widmer, M. Luckey, T. Schirmer, J. P. Rosenbusch, *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 20676.
- [20] J. H. Lakey, *FEBS Lett.* **1987**, *211*, 1.
- [21] Y.-F. Wang, R. Dutzler, P. J. Rizkallah, J. P. Rosenbusch, T. Schirmer, *J. Mol. Biol.* **1997**, *272*, 56.
- [22] R. Dutzler, Y.-F. Wang, P. J. Rizkallah, J. P. Rosenbusch, T. Schirmer, *Structure* **1996**, *4*, 128.

## Totalsynthese von Lankacyclinol\*\*

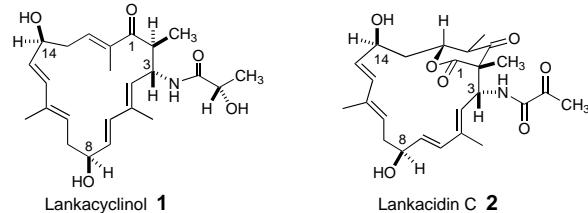
David R. Williams,\* Guillermo S. Cortez,  
Stéphane L. Bogen und Christian M. Rojas

Die aus den Gärmisschungen von *Streptomyces griseofuscus*, *S. violaceoniger* und *S. rochei* var. isolierten Lankacidine gehören zu einer einzigartigen Klasse von Antibiotika.<sup>[1]</sup> Sie zeigen starke Antitumoraktivität gegen L1210 Leukämie-, B16 Melanom- und feste Lymphosarkomzellen.<sup>[2]</sup> Lankacyclinol **1**, auch bekannt als T-2636 G,<sup>[3]</sup> ist ein seltenes Beispiel für einen natürlich vorkommenden siebzehngliedrigen Car-

[\*] Prof. D. R. Williams, G. S. Cortez, Dr. S. L. Bogen, C. M. Rojas  
Department of Chemistry, Indiana University  
800 East Kirkwood Avenue, Bloomington, IN 47405 (USA)  
Fax: (+1)812-855-8300  
E-mail: williamd@indiana.edu

[\*\*] Wir danken den National Institutes of Health (NIH) für die großzügige finanzielle Unterstützung (GM41560). G.S.C. dankt den NIH für ein Promotionsstipendium (GM18547). Ferner danken wir Dr. Tsuneaki Hida und Dr. Yoshio Kozai, Takeda Chemical Ltd. (Japan), für die zur Verfügung gestellte Probe natürlichen Lankacyclinols sowie für Kopien der Orginal-<sup>1</sup>H-NMR-Spektren.

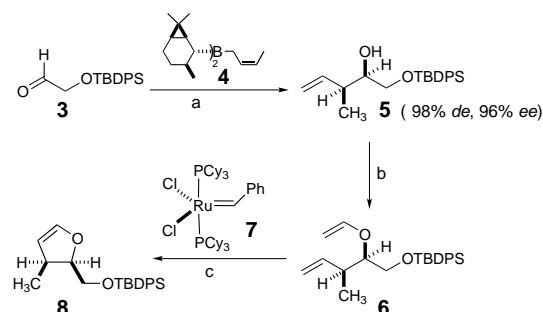
boclylus. Strukturell interessante Charakteristika sind zwei Pentadienylalkoholeinheiten sowie eine aus der Natur bisher unbekannte  $\beta$ -Amidoketoneinheit. Die relative Konfiguration von C3, C8 und C14 und die absolute Konfiguration wurden durch einen Vergleich der analytischen Daten von **1** mit Lankacidin C **2** zugeordnet, dessen Struktur bereits durch



eine Röntgenkristallstrukturanalyse aufgeklärt worden war.<sup>[4]</sup> Biosynthetische Studien ergaben, dass **2** durch enzymatische Reduktion des 2'-Oxopropionamids und nachfolgende basen-induzierte Decarboxylierung in Lankacyclinol überführt werden kann.<sup>[5]</sup>

Auch nach der von Kende et al. abgeschlossenen Totalsynthese von **2**<sup>[6]</sup> verblieb die Konfiguration von C2 in Lankacyclinol **1** unbestimmt. Während unserer Studien zum Aufbau von 4,5-Dihydrofuranen über Domino-Acylnitren-Insertionen und Wittig-Reaktionen, entwickelten wir einen neuen stereokontrollierten Zugang zu  $\beta$ -Amidoestern.<sup>[7]</sup> Die ermutigenden Ergebnisse dieser Vorarbeiten führten zur Planung einer Totalsynthese von **1**, wobei die zu erwartende Säure- und Basenlabilität sowie die unklare Konfiguration der Zielverbindung bei der Synthese zu berücksichtigen waren. Hier beschreiben wir die erste enantioselektive, konvergente Synthese von (–)-Lankacyclinol, die die abgebildete relative und absolute Konfiguration von **1** bestätigte.

Zunächst wurde das C1–C6 Fragment von **1** in Form des *cis*-disubstituierten Dihydrofurans **8** durch eine Ringschluss-Olefin-Metathese(RCM)-Strategie enantioselektiv hergestellt (Schema 1). Addition von (Z)-Crotyl-di-(2-isocaranyl)-boran **4** (Brown et al.)<sup>[8]</sup> an den Aldehyd **3** ergab den *syn*-Homoallylalkohol **5** als einziges Diastereomer.<sup>[9]</sup> Die Umsetzung zum Vinylether **6** gelang mit Ethylvinylether in Gegenwart geringer Mengen an Quecksilbertrifluoracetat.<sup>[10]</sup> Unter Nutzung des von Grubbs et al. entwickelten Ruthenium-Katalysators **7**<sup>[11]</sup> wurde **6** in einer RCM-Reaktion zum 4,5-Dihydrofuran **8** cyclisiert. **8** entstand als einziges Produkt und

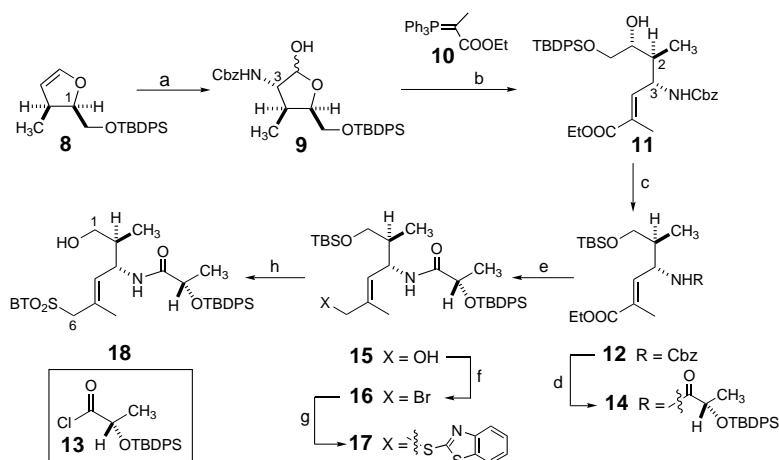


Schema 1. a) **4**,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 62%; b)  $\text{Hg}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ , Ethylvinylether,  $\text{Et}_3\text{N}$ , Rückfluss, 60%; c) **7**,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Rückfluss, 48%. TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl, Cy = Cyclohexyl.

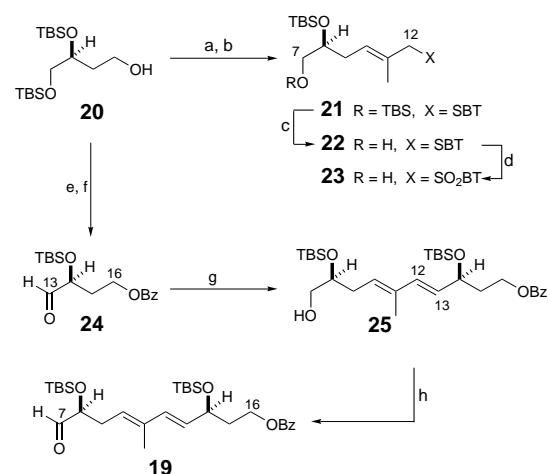
erwies sich als analytisch identisch mit der auf einem alternativen Syntheseweg ausgehend von D-Glutaminsäure hergestellten Verbindung.<sup>[12, 13]</sup>

Die Einführung der Amidfunktion an C3 erfolgte durch C=C-Insertion eines reaktiven Acylnitrens und einer sich direkt anschließenden In-situ-Umlagerung zu einem *cis*-verknüpften bicyclischen Oxazolin-Zwischenprodukt bei Raumtemperatur.<sup>[7]</sup> Wie aus Schema 2 ersichtlich, reagierte das nach Photolyse von Benzylazidoformiat erhaltene Acylnitren mit **8** zum 2-Amidofuranosederivat **9**, das in 87% Ausbeute als Hydrolyseprodukt des zunächst gebildeten Oxazolins erhalten wurde. Die hohe Diastereoselektivität (95:5) der Reaktion kann auf den sterischen Einfluss des C1-Substituenten von **8** zurückgeführt werden.<sup>[14]</sup> Direkte Kettenverlängerung des Lactols **9** mit dem stabilisierten Ylid **10** in einer Wittig-Reaktion ergab nach Flash-Säulenchromatographie das *E*-Isomer des ungesättigten Esters **11** als einziges Diastereomer. In einer vierstufigen Sequenz Entfernung der Schutzgruppe, Periodatspaltung, Reduktion und Schützung überführte man **11** in das Cbz-Carbamat **12**. Dessen *N*-Lithium-anion wurde mit dem aus (S)-Milchsäure erhaltenen Säurechlorid **13**<sup>[15]</sup> acyliert und anschließend zum gewünschten Amid **14** hydriert. Chemoselektive Reduktion des  $\alpha,\beta$ -unge-sättigten Esters **14** mit L-Selectride lieferte den primären Allyalkohol **15**. Die Einführung der Benzothiazoleinheit in **17** erfolgte durch Substitution des Bromids **16**. Nach selektiver Entfernung der *tert*-Butyldimethylsilylgruppe erfolgte eine Oxidation des Schwefelatoms,<sup>[16]</sup> wodurch das C1-C6 Sulfon **18** erhalten wurde.

Der Aufbau des C7-C16 Fragments gelang hochkonvergent mit Hilfe zweier L-Äpfelsäureeinheiten, die die Stereozentren C8 und C14 liefern (Schema 3). Der optisch aktive primäre Alkohol **20**<sup>[17]</sup> diente also zweimal als Ausgangssubstanz.



Schema 2. a) Benzylazidoformat,  $h\nu$ , 12-W-Niederdrucklampe,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Wasserspuren, RT, 87% (dr 95:5); b)  $\text{PhCH}_3$ , Rückfluss, 77%; c) 1. TBAF, THF, 98%; 2.  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ ; d)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{MeOH}$ ; 4.  $\text{TBSCl}$ , Imidazol,  $\text{DMF}$ , 95% (3 Stufen); d) 1. LiHMDS,  $\text{THF}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , dann **13**, 92%; 2.  $\text{Pd/BaSO}_4$ ,  $\text{EtOAc}$ , 80 psi ( $5.51 \times 10^5 \text{ Pa}$ ),  $\text{H}_2$ , 80%; e) L-Selectride,  $\text{THF}$ ,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 88%; f) 1.  $\text{MsCl}$ , 2,6-Lutidin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 2.  $\text{LiBr}$ ,  $\text{THF}$ , RT, 97% (2 Stufen); g)  $n\text{BuLi}$ , 2-Sulfanylbenzothiazol,  $\text{THF}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , dann Zugabe von **16**,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 97%; h) 1. PPTs (0.3 Äquiv.),  $\text{MeOH}$ , kat. Wasser, 85%; 2.  $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (0.4 Äquiv.), 50%  $\text{H}_2\text{O}_2$  (8 Äquiv.),  $\text{EtOH}$ ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 89%. Cbz = Benzoyloxycarbonyl; TBSCl = *tert*-Butyldimethylsilylchlorid; TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid; HMDS = 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazid; L-Selectride = Lithiumtri-*sec*-butylborhydrid; MsCl = Methansulfonylchlorid; PPTs = Pyridinium-*p*-toluolsulfonat.

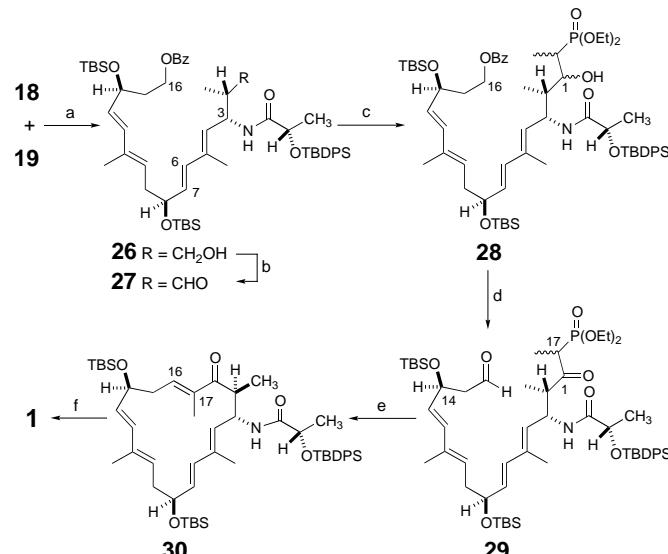


Schema 3. a)  $(\text{COCl})_2$ , DMSO,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , dann Zugabe von **10**, 88%; b) 1. DIBAL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ; 2. DEAD,  $\text{Ph}_3\text{P}$ , 2-Sulfanylbenzothiazol,  $\text{DMF}$ , 96% (2 Stufen); c) PPTs (0.3 Äquiv.), 95-proz.  $\text{EtOH}$ , 78%; d)  $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (0.4 Äquiv.), 50-proz.  $\text{H}_2\text{O}_2$  (8 Äquiv.),  $\text{EtOH}$ ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 91%; e)  $\text{BzCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 92%; f) 1. 48-proz. HF,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 53%; 2.  $(\text{COCl})_2$ , DMSO,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 91%; g) LDA (2.0 Äquiv.) **23**,  $\text{THF}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 5 min, dann Zugabe **24**,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 3 h, 57%; h) Dess-Martin-Periodinan,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 76%. DIBAL = Diisobutylaluminumhydrid; DEAD = Diethylazodicarboxylat; LDA = Lithiumdiisopropylamid; Bz = Benzoyl.

Oxidation und Wittig-Reaktion von **20** gefolgt von einer Hydridreduktion und abschließender Reaktion mit 2-Sulfanylbenzothiazol unter Mitsonobu-Bedingungen ergaben das Benzothiazolylsulfid **21** ( $\text{BT} = 2$ -Benzothiazolyl). In einer zweiten dreistufigen Sequenz wurde **20** in den Aldehyd **24** überführt. Durch eine Swern-Oxidation bei tiefer Temperatur konnte die Epimerisierung des Stereozentrum C14 vermieden werden.

Die Verknüpfung der beiden Bausteine **23** und **24** erfolgte durch eine Julia-Olefinition.<sup>[18]</sup> Deprotonierung des Sulfons **23** bei tiefer Temperatur generierte zunächst ein reaktives  $\alpha$ -Sulfonyl-anion.<sup>[19]</sup> Unmittelbar nach der Zugabe des Aldehyds **24** wurde auf Raumtemperatur erwärmt und nach der Aufarbeitung und Flash-Säulenchromatographie das *E*-Olefin **25** als einziges Diastereomer erhalten. Ohne Epimerisierung des stereogenen Zentrums an C8 gelang die Überführung des (*E,E*)-Diens **25** in den Aldehyd **19** durch eine Dess-Martin-Oxidation.<sup>[20]</sup> Angesichts der zu erwartenden chemischen Labilität der Polyenstruktur war von diesem Synthesestadium an eine sehr sorgfältige Planung und Ausführung der folgenden Schritte unumgänglich.

Zum erfolgreichen Abschluss der Totalsynthese von **1** mussten nun noch der Aufbau des C4-C8-Pentadienylsystems sowie der Ringschluss zum Carbocyclus durchgeführt werden (Schema 4). Zunächst wurde unter Nutzung der Kocienski-Variante der Julia-Olefinition<sup>[21]</sup> das Dianion des Sulfons **18** mit dem optisch reinen Aldehyd **19** verknüpft. Es ist bemerkenswert, dass die zur Generierung des  $\alpha$ -Sulfonylcarbanions von **18** notwendige Tieftemperaturdeprotonierung weder



Schema 4. a) LDA (2.05 Äquiv.), Zugabe von **18**, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$  (5 min), dann Zugabe von **19**,  $-78^{\circ}\text{C}$   $\rightarrow$  RT, 72%; b) Dess-Martin-Periodinan,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 98%; c) 1. LDA, Ethyldiethylphosphonat, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ , 1 h; 2.  $\text{CeCl}_3$ , THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ , 1 h, Zugabe von **27**,  $-78^{\circ}\text{C}$   $\rightarrow$  RT, 61%; d) 1.  $\text{MeLi}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-10^{\circ}\text{C}$   $\rightarrow$  RT,  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  77%; 2. Dess-Martin-Periodinan,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 74%; e)  $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ ,  $4 \times 10^{-4}$  M in  $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$  (40:1), 59%; f) TBAF (6.0 Äquiv.),  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (12.0 Äquiv.), THF, 71%.

eine Fragmentierung des Moleküls durch Verlust der allylischen C3-Amidoseitenkette zur Folge hatte, noch unerwünschte Nebenprodukte eines möglichen  $\text{N} \rightarrow \text{O}$ -Acylierungstransfers beobachtet wurden. Nach einer Säulenchromatographie wurde das (*E,E*)-Dien **26** als einziges Isomer in 72% Ausbeute erhalten. Für die nun folgende Makrocyclisierung<sup>[22]</sup> bot der Horner-Wadsworth-Emmons(HWE)-Prozess die notwendigen milden Reaktionsbedingungen. Durch Addition eines aus Ethyldiethylphosphonat hergestellten Organoceranions<sup>[23]</sup> an den empfindlichen Aldehyd **27** erhielt man das  $\beta$ -Hydroxyphosphonat **28** als einziges Diastereomer.<sup>[24]</sup> Das stärker basische Lithiophosphonatanion führte dagegen zur Eliminierung der C3-Amidogruppe und zur Bildung des entsprechenden konjuguierten Triens von **27**. Nucleophile Abspaltung des C16-Benzoats von **28** und eine zweifache Oxidation mit frisch hergestelltem Dess-Martin-Reagens ergaben den empfindlichen Ketoaldehyd **29** in undefinierter, aber hoher ( $\geq 98:2$  dr) Diastereomerenreinheit bezogen auf das Stereozentrum C17.

Erste Versuche, den Makrocyclus über eine intramolekulare HWE-Reaktion nach Masamune und Roush<sup>[25]</sup> zu schließen, führten zur  $\beta$ -Eliminierung der C14-Silylgruppe in **29**. Erfolgreicher war die Anwendung einer bisher nur für intermolekulare Bedingungen beschriebenen Variante der HWE-Reaktion unter Verwendung von aktiviertem Bariumhydroxidhydrat.<sup>[26]</sup> Unter Hochverdünnungsbedingungen erhielten wir das siebzehngliedrige Enon **30**. Die abschließende, unter gepufferten Bedingungen durchgeführte, fluoridinduzierte Abspaltung der Schutzgruppen ergab Lankacyclinol **1** als farblosen, kristallinen Feststoff (Schmp. =  $220^{\circ}\text{C}$ ). Das synthetische Produkt entsprach im Vergleich in jeder Hinsicht einer Probe von natürlichem **1**.<sup>[27]</sup>

Eingegangen am 8. August 2000 [Z15600]

- [1] a) E. Gaumann, R. Huter, W. Keller-Schierlein, L. Neipp, V. Prelog, H. Zahner, *Helv. Chim. Acta* **1960**, 43, 601; b) S. Harada, T. Yamazaki, K. Hatano, K. Tsuchiya, T. Kishi, *J. Antibiot.* **1973**, 26, 647; c) S. Harada, T. Kishi, *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, 22, 99.
- [2] K. Ootsu, T. Matsumoto, H. Setsuo, T. Kishi, *Cancer Chemother. Rep. Part 1* **1975**, 59, 919.
- [3] S. Harada, *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, 23, 2201.
- [4] a) K. Kamiya, S. Harada, Y. Wada, M. Nishikawa, T. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 2245; b) M. Uramoto, N. Otake, Y. Ogawa, H. Yonehara, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 2249.
- [5] S. Harada, S. Tanayama, T. Kishi, *J. Antibiot.* **1973**, 26, 658.
- [6] a) A. S. Kende, K. Koch, G. Dorey, I. Kaldor, K. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9842; b) A. S. Kende, K. Liu, I. Kaldor, G. Dorey, K. Koch, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8258.
- [7] D. R. Williams, C. M. Rojas, S. L. Bogen, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 736.
- [8] a) H. C. Brown, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5919; b) U. S. Racherla, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 401.
- [9] Das korrespondierende *anti*-Isomer konnte durch Hochfeld- $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie nicht detektiert werden. Der Enantiomerenüberschuss wurde deshalb aus den  $^{19}\text{F}$ - und  $^1\text{H}$ -NMR-Daten des entsprechenden Mosher-Esterderivats bestimmt.
- [10] a) D. B. Tulshian, R. Tsang, B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2347; b) L. A. Paquette, T.-Z. Wang, C. M. G. Philippo, S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3367.
- [11] a) R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, 54, 4413; b) *Alkene Metathesis in Organic Synthesis* (Hrsg.: A. Fürstner), Springer, New York, **1998**.
- [12] Das optisch aktive Dihydrofuran **8** wurde durch Reduktion von (4S,5R)-4,5-Dihydro-5-(*tert*-butyldiphenylsiloxy)methyl)-4-methyl-2(3*H*)-furanon, hergestellt aus D-Glutaminsäure, nach einer Literaturvorschrift für die enantioselektive Synthese des Butenolids hergestellt: S. Hanessian, P. J. Murray, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1170.
- [13] Weitere Beispiele für RCM-Reaktionen von acyclischen Vinyletheren zu Glycalen: a) C. F. Sturino, J. C. Y. Wong, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9623; b) J. D. Rainier, S. P. Allwein, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5310.
- [14] Die Diastereoselektivität der beschriebenen Reaktion wurde nach milder Oxidation von **9** zum korrespondierenden Lacton durch Integration der  $^1\text{H}$ -NMR-Signale der C3- und C4-H-Atome bestimmt.
- [15] (S)-2-(*tert*-Butyldiphenylsiloxy)-propionylchlorid **13** wurde aus (S)-Ethyllactat wie folgt hergestellt: 1)  $\text{TBDPSCl}$ , Imidazol, DMF; 2)  $\text{LiOH}$ ,  $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ ; 3)  $(\text{COCl})_2$ , DMF,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50% über 3 Stufen).
- [16] H. S. Schultz, H. B. Freyermuth, S. R. Buc, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 1140.
- [17] a) A. Pommier, J.-M. Pons, P. J. Kocienski, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7334; b) S. Saito, T. Hasegawa, M. Inaba, R. Nishida, T. Fujii, S. Nomizu, T. Moriwake, *Chem. Lett.* **1984**, 1389.
- [18] a) J. B. Baudin, G. Hareau, S. A. Julia, O. Ruel, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1175; b) J. B. Baudin, G. Hareau, S. A. Julia, R. Lorne, O. Ruel, *Bull. Chem. Soc. Fr.* **1993**, 130, 856.
- [19] Zur Herstellung von ähnlichen Hydroxysulfondianionen: a) R. Tanikaga, K. Hosoya, K. Hamamura, A. Kaji, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3705; b) R. Tanikaga, K. Hosoya, A. Kaji, *Chem. Lett.* **1987**, 829.
- [20] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277.
- [21] a) P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kocienski, A. Morley, *Synlett* **1998**, 26; b) R. Bellingham, K. Jarowicki, P. Kocienski, V. Martin, *Synthesis* **1996**, 285; c) P. J. Kocienski, B. Lythgoe, S. Ruston, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1978**, 829.
- [22] a) W. S. Wadsworth, Jr., *Org. React. N. Y.* **1977**, 25, 73; b) B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863.
- [23] Übersicht über Organocerreatagenten: H.-J. Liu, K.-S. Shia, X. Shang, B.-Y. Zhu, *Tetrahedron* **1999**, 55, 3803, zit. Lit.
- [24] Die besten Resultate für diese Kupplungsreaktion erhielt man unter Verwendung von hochreinem  $\text{CeCl}_3$  (Aldrich, 99.9%). Das  $\text{CeCl}_3$  wurde zu einem feinen Pulver zermahlen und dann 1 h im Hochvakuum auf  $120^{\circ}\text{C}$  erhitzt. Die Abkühlung auf RT erfolgte in einer inerten Atmosphäre. Der resultierende weiße Feststoff wurde in THF zunächst 30 min bei RT suspendiert und dann kurz vor Zugabe des Lithiumanions auf  $-78^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Für uns war die relative Konfiguration von C17 und C1 des  $\beta$ -Hydroxyphosphonats **28** nicht weiter von Bedeutung.  $^1\text{H}$ -NMR- und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten zeigen jedoch klar eine einzige reine Verbindung.

- [25] M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essenfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2183.
- [26] Zur Verwendung von Bariumhydroxid in intermolekularen HWE-Reaktionen: a) I. Paterson, K.-S. Yeung, J. B. Smaill, *Synlett* **1993**, 774, zit. Lit.; b) J. A. Lafontaine, D. P. Provencal, C. Gardelli, J. W. Leahy, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4145.
- [27] Lancacyclinol **1**:  $R_f = 0.25$  Aceton/Benzol (1:1); 0.21 Methylethylketon/Ethylacetat (2:8); Schmp. 220°C (unkorr.); synthetisches **1**:  $[\alpha]_D^{25} = -163^\circ$  ( $c = 0.3$ , EtOH), natürliches **1**:  $[\alpha]_D^{25} = -165^\circ$  ( $c = 0.5$ , EtOH); IR (EtOH)  $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 3422, 3096, 2996, 1661, 1624, 1105, 1078 \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ ):  $\delta = 7.18$  (d,  $J = 9.5 \text{ Hz}$ , NH), 6.56 (t,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 5.98 (d,  $J = 15.6 \text{ Hz}$ , 1H), 5.70 (d,  $J = 15.9 \text{ Hz}$ , 1H), 5.38 (dd,  $J = 15.6, 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 5.32 (dd,  $J = 15.9, 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 5.22–5.18 (m, 2H), 5.05 (q,  $J = 9.9 \text{ Hz}$ , 1H), 4.28–4.20 (m, 1H), 4.10–4.00 (m, 3H), 3.66–3.60 (m, 1H), 2.60–2.54 (m, 2H), 2.42–2.36 (m, 1H), 2.28–2.19 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.29 (d,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 3H), 0.95 (d,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ ):  $\delta = 203.2, 174.64, 139.13, 137.88, 136.29, 135.73, 134.73, 131.76, 131.72, 130.04, 129.07, 74.48, 72.65, 68.97, 49.67, 43.79, 42.44, 38.54, 37.42, 21.74, 16.16, 13.23, 12.66, 12.55; MS (DCI/CH<sub>4</sub>):  $m/z$  (%) = 418 (4) [ $M^+$ ], 400 (6) [ $M^+ - \text{H}_2\text{O}$ ]; HR-MS (DCI/CH<sub>4</sub>) ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{NO}_5$  [ $M\text{H}^+$ ] 418.2593, gef. 418.2573.$

## ( $\text{Ph}_4\text{P}$ ) $\text{S}_6$ – eine Verbindung mit dem cyclischen Radikal anion $\text{S}_6^{\cdot-}**$

Bernhard Neumüller, Fritjof Schmock,  
Reinhard Kirmse, Andreas Voigt, Axel Diefenbach,  
F. Matthias Bickelhaupt und Kurt Dehnicke\*

Professor Max Schmidt zum 75. Geburtstag gewidmet

Die Menschheit kennt das prächtige Blau des Lapislazuli (Ultramarin) seit mehr als 5000 Jahren. Das Geheimnis dieses Farbpigments konnte jedoch erst kürzlich durch den spektroskopischen Nachweis des  $\text{S}_3^{\cdot-}$ -Radikal anions offenbart werden.<sup>[1]</sup> Zugleich wurde auch das  $\text{S}_2^{\cdot-}$ -Ion im Ultramarin-Grün nachgewiesen. Jedoch besteht bis heute keine Klarheit über die farbgebende Komponente des Ultramarin-Rot, für das Spezies wie  $\text{S}_4$  und  $\text{S}_4^{\cdot-}$  diskutiert werden. Alle diese Radikal anionen sind auch in Lösungen von Schwefel in Oleum, von Polysulfiden in organischen Lösungsmitteln und in verschiedenen Salzschmelzen enthalten.<sup>[2–4]</sup>

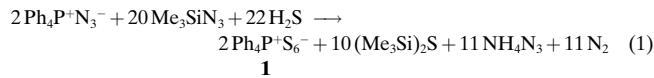
[\*] Prof. Dr. K. Dehnicke, Prof. Dr. B. Neumüller, F. Schmock,  
A. Diefenbach  
Fachbereich Chemie, Philipps-Universität Marburg  
Hans-Meerwein-Straße, 35043 Marburg (Deutschland)  
Fax: (+49) 6421-2828917

Prof. Dr. R. Kirmse, Dr. A. Voigt  
Institut für Anorganische Chemie, Universität Leipzig  
Johannisallee 29, 04103 Leipzig (Deutschland)  
Fax: (+49) 341-9736199

Dr. F. M. Bickelhaupt  
Afdeling Theoretische Chemie  
Scheikundig Laboratorium der Vrije Universiteit  
De Boelelaan 1083, 1081 HV Amsterdam (Niederlande)  
Fax: (+31) 20-4447629

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und dem Fonds der Chemischen Industrie (FCI) gefördert. A.D. dankt dem FCI für ein Doktorandenstipendium, F.M.B. der DFG für ein Habilitationsstipendium.

Wir erhielten nun orangerote Kristallnadeln von  $\text{Ph}_4\text{P}^+\text{S}_6^-$  **1** bei der Einwirkung von Sulfan auf Tetraphenylphosphoniumazid in Gegenwart von Trimethylsilylazid bei 20°C. **1** bildet sich dabei topochemisch an der Oberfläche von  $\text{Ph}_4\text{P}^+\text{N}_3^-$ . Dabei entsteht zunächst Hydrogendifiazid, welches dann das Sulfan oxidiert.<sup>[5]</sup> Für die Bildung von **1** legen wir die Bruttoreaktionsgleichung (1) zugrunde. Dies wird durch die



gelungene Identifikation aller Reaktionsprodukte gestützt.<sup>[6]</sup> Die Mitwirkung von  $\text{Ph}_4\text{P}^+[\text{H}(\text{N}_3)_2]^-$  **2** bei der Bildung von **1** erkennt man daran, dass zunächst weiße Kristallnadeln von **2** entstehen, die sich im Verlauf einiger Tage zugunsten von **1** wieder zurückbilden. Dass es sich bei diesen weißen Kristallnadeln um **2** handelt, ergab der röntgenographische Vergleich mit der bekannten Kristallstruktur von **2**.<sup>[5]</sup> Lösungen von **1** in Dichlormethan zersetzen sich innerhalb weniger Sekunden; Kristalle von **1** sind an feuchter Luft nur wenig länger haltbar.

Verbindung **1** kristallisiert monoklin in der Raumgruppe  $C2/c$  mit vier Formeleinheiten pro Elementarzelle.<sup>[7]</sup> Die P-Atome der Kationen nehmen eine zweizählig Lagesymmetrie ein, während die  $\text{S}_6^-$ -Ionen zentrosymmetrische Ringe der Symmetrie  $C_{2h}$  mit Sesselkonformation bilden (Abbildung 1). Die Packung entspricht völlig der im Kristall von

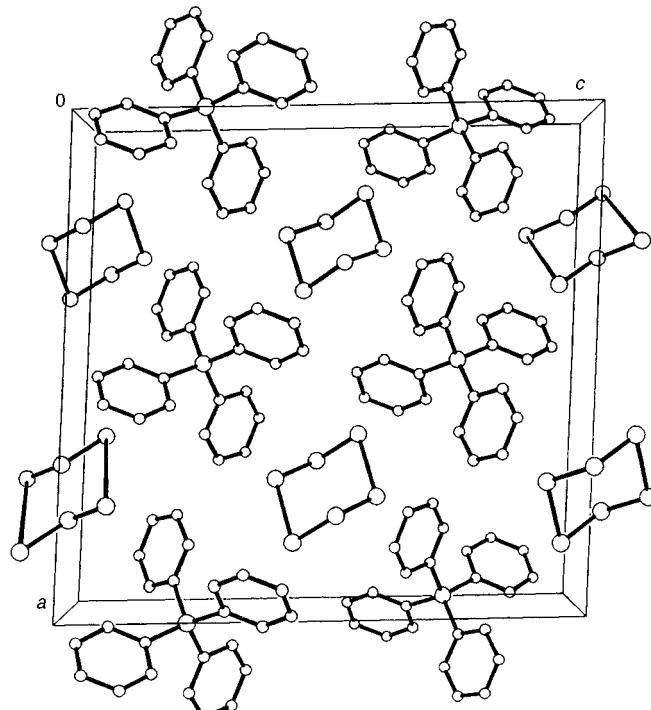


Abbildung 1. Elementarzelle von **1** ohne Splitlagen des Anions.

$\text{Ph}_4\text{P}^+\text{NbBr}_6^-$ .<sup>[8]</sup> Die Anionen in **1** sind durch die voluminösen Kationen voneinander getrennt. Wie bei den  $\text{S}_n^-$ -Ionen in Zeolithen und Sodalithen trägt dies zu ihrer Stabilität im Kristall bei. Die  $\text{S}_6^-$ -Ionen in **1** sind in zwei Positionen mit dem Besetzungsfaktor 1:1 fehlgeordnet (Abbildung 2).<sup>[9]</sup>