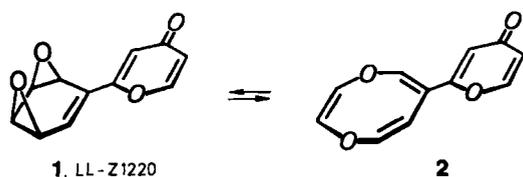


- [5] R. B. Castle, D. S. Matteson, *J. Organomet. Chem.* 20 (1969) 19.  
 [6] D. S. Matteson, R. B. Castle, G. L. Larson, *J. Am. Chem. Soc.* 92 (1970) 231.  
 [7] D. Breiting, W. Morell, K. Grabetz, *Z. Naturforsch. B34* (1979) 390.  
 [8] Erhalten durch Komproportionierung von Quecksilber(II)-acetat und Diethylquecksilber in Methanol bei Raumtemperatur; Kristallisation bei  $-30^{\circ}\text{C}$  aus Methanol.  
 [9] W. Kress, Dissertation, Universität Erlangen-Nürnberg 1983.  
 [10] Der Grad der Umsetzung wurde gravimetrisch anhand des abgeschiedenen Quecksilbers zu über 80% bestimmt.  
 [11] H. Böhme, G. Ahrens, *Liebigs Ann. Chem.* 1982, 1022.  
 [12] *Arbeitsvorschrift:* In 10 mmol einer 0,25 M Lösung von *tert*-Butyllithium, das zuvor in einem größeren Ansatz aus Di-*tert*-butylquecksilber und Lithium (Molverhältnis 1:10) in Cyclopentan hergestellt wird, trägt man unter Argon portionsweise 0,93 g (1 mmol) gut getrocknetes **3** ein und läßt 24 h bei Raumtemperatur unter Ausschluß von Licht röhren. Die tiefrotbraune Lösung wird in eine Sublimationsapparatur mit Argon-Ansatz überführt und mit flüssigem Stickstoff eingefroren. Anschließend wird auf  $10^{-3}$  Torr evakuiert, die externe Kühlung entfernt und das abdestillierende Lösungsmittel in einer Kühlfalle aufgefangen. Wenn sämtliches Lösungsmittel aus dem Gemisch entfernt ist, erhitzt man den festen Rückstand unter Lichtausschluß auf  $100^{\circ}\text{C}$ , wodurch bei  $10^{-3}$  Torr die Nebenprodukte Di-*tert*-butylquecksilber und Ethyllithium sowie überschüssiges *tert*-Butyllithium absublimieren. Es verbleibt ein tiefrotbrauner, extrem pyrophorer Rückstand von  $\text{CLi}$ , **5**. Zur Derivatisierung wurde dieses Produkt in 5 mL Hexan aufgeschlämmt und bei  $-30^{\circ}\text{C}$  unter Röhren mit einer Lösung von 0,5 g (5,32 mmol) Dimethyl-disulfid in 5 mL Hexan versetzt. Man ließ das Gemisch sich auf Raumtemperatur erwärmen, filtrierte vom Lithiumthiomethanolat ab und engte das Filtrat im Wasserstrahlvakuum bis zur Trockne ein. Man erhielt 0,16 g (80%) **7** vom Fp =  $50-54^{\circ}\text{C}$ , das nach zweimaligem Umkristallisieren aus Ethanol bei  $63-64^{\circ}\text{C}$  schmolz (Fp =  $65^{\circ}\text{C}$  [11]).

## Synthese des Antibiotiums LL-Z1220 – ein Beitrag zur Kenntnis des 1,4-Dioxocin-Systems

Von Hans-Josef Altenbach\*, Johann Lex, Dieter Linkenheil, Burkhard Voss und Emanuel Vogel\*

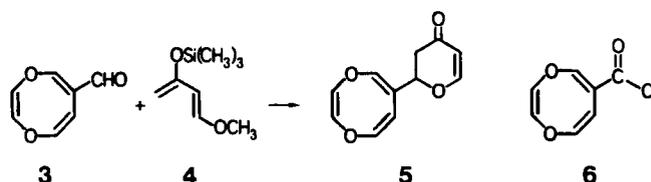
Nachdem Arenmonoxide bald nach ihrer Synthese<sup>[1]</sup> als primäre Zwischenprodukte des oxidativen Metabolismus aromatischer Verbindungen erkannt worden waren<sup>[2]</sup>, bestand Grund zur Annahme, daß auch Vertreter der später synthetisierten Benzoldi-<sup>[3]</sup> und -trioxide<sup>[4]</sup> in der Natur vorkommen. Tatsächlich isolierten 1972 *Borders* und *Lancaster* aus einer nichtbestimmten Pilzart das als LL-Z1220 bezeichnete Antibiotikum **1**<sup>[5]</sup>, ein Benzoldioxid mit einem  $\gamma$ -Pyron-Substituenten. Für das Vorliegen eines *syn*-Benzoldioxid-Derivats sprach neben dem NMR-Vergleich mit den *syn*- und *anti*-Benzoldioxid-Stammverbindungen<sup>[3]</sup>, daß sich **1** thermisch mit dem 1,4-Dioxocin-Valenztautomer **2**, das ebenfalls antibiotisch wirksam ist, ins Gleichgewicht setzt<sup>[5c]</sup>. Wir berichten hier über die erste Synthese von **1**.



Angesichts der chemischen Empfindlichkeit von *syn*-Benzoldioxiden schien es zweckmäßig, das Zielmolekül in folgenden Etappen aufzubauen: 1. Herstellung von 1,4-Dioxocin-6-carbaldehyd **3**<sup>[6]</sup> als Schlüsselverbindung der

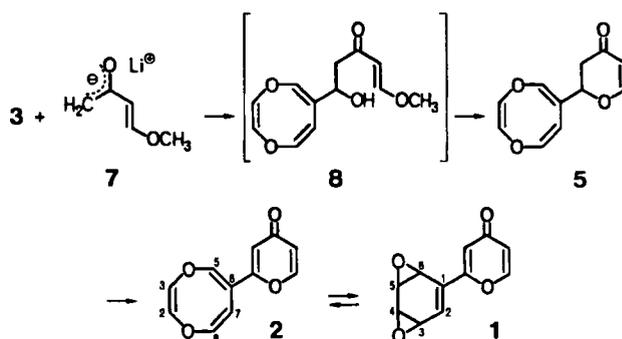
[\*] Prof. Dr. E. Vogel, Priv.-Doz. Dr. H.-J. Altenbach, Dr. J. Lex, D. Linkenheil, Dr. B. Voss  
 Institut für Organische Chemie der Universität  
 Greinstraße 4, D-5000 Köln 41

Synthese, 2. Umwandlung von **3** in **2** unter Nutzung der Aldehydfunktion für den Aufbau des  $\gamma$ -Pyron-Substituenten und 3. thermische Äquilibriumierung von **2** mit **1** und Abtrennung von **1** aus dem bei Raumtemperatur eingefrorenen Gleichgewichtsgemisch. Im Licht der Vorarbeiten<sup>[5c,6]</sup> reduzierte sich das eigentliche Syntheseproblem auf die Überführung des Aldehyds **3** in das Valenztautomer **2** des Naturstoffs. Dieser Schritt sollte sich durch Reaktion von **3** mit dem Danishefsky-Dien **4**<sup>[7]</sup> oder mit lithiiertem 4-Methoxy-3-buten-2-on **7**, gefolgt von einer Dehydrierung des hierbei als Produkt erwarteten Dihydro- $\gamma$ -pyrons **5** nach einer der in der Flavon- und Chromon-Chemie bewährten Methoden<sup>[8]</sup>, realisieren lassen<sup>[9]</sup>.



Schema 1. **3**  $\rightarrow$  **5**: 1. THF,  $-40^{\circ}\text{C}$ , 1 Äquiv.  $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ , 4 h; 2.  $0^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung.

**3** reagiert mit **4** (jeweils 1 Äquiv.) in Tetrahydrofuran (THF) in Gegenwart von Bortrifluorid-Ether bei  $-40^{\circ}\text{C}$ ; nach Neutralisation mit Natriumbicarbonat-Lösung und Aufarbeitung durch Chromatographie an Silicagel (Ether) erhält man das erwartete **5** [farblose Nadeln, Fp =  $61-62^{\circ}\text{C}$  (Ether/Pentan, 1:1); Ausb. 25%]<sup>[12]</sup> neben sehr labilem **8** (ca. 10%)<sup>[12]</sup> und unverändertem **3**. Das offensichtlich aus einer Mukaiyama-Aldoladdition<sup>[13]</sup> hervorgegangene **8** cyclisiert bei Nachbehandlung mit Trifluoressigsäure leicht zu **5**, was den Schluß erlaubt, daß **5** zumindest teilweise über **8** entstanden ist. Zur Gewinnung von **5** ist es jedoch vorteilhafter, **3** mit dem aus 4-Methoxy-3-buten-2-on und Lithium-bis(trimethylsilyl)amid generierten Enolat **7** umzusetzen und das gebildete **8** mit Trifluoressigsäure in Benzol



Schema 2. **7**: THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{LiN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_2]_2$ , 10 min; **3**  $\rightarrow$  **8**: Zu **7** bei  $-78^{\circ}\text{C}$  **3** in THF zutropfen, 15 min,  $0^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ; **8**  $\rightarrow$  **5**: Benzol/Trifluoressigsäure, RT, 18 h; **5**  $\rightarrow$  **2**: DMSO/ $\text{I}_2$ /konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $90^{\circ}\text{C}$ , 20 min; **2**  $\rightleftharpoons$  **1**: Aceton, 5 h, Rückfluß.

zu **5** zu cyclisieren (Ausb. 60%). Versuche zur Dehydrierung von **5** zu **2** führten selbst bei Anwendung verhältnismäßig milder Verfahren<sup>[8]</sup> stets zu undefinierten Produktgemischen. Es war daher überraschend, daß die Umsetzung von **5** mit Iod/Dimethylsulfoxid/konz. Schwefelsäure<sup>[14]</sup> bei  $90^{\circ}\text{C}$  das gewünschte **2** ergab. Das durch präparative Dünnschichtchromatographie (Silicagel/Essigester)

abgetrennte **2** kristallisierte aus Ether in farblosen Nadeln (Fp=85–87°C (Lit.: 84–87°C<sup>[5c]</sup>), Ausb. 5%). Die Identität der Verbindung mit dem Valenzisomer von LL-Z1220 ist durch Spektrenvergleich gesichert<sup>[5c, 12]</sup>.

Die thermische Isomerisierung von **2** zu **1** wurde in Aceton (5 h, Rückfluß) durchgeführt, da eine <sup>1</sup>H-NMR-Studie der Solvensabhängigkeit des Gleichgewichts **1**⇌**2** ergeben hatte, daß in diesem Lösungsmittel die Konzentration an **1** relativ hoch ist (ca. 30%). Der starke Polaritätsunterschied von **1** und **2** ermöglichte die Trennung der beiden Valenztautomere durch Chromatographie an Silicagel (Essigester). Aus Essigester umkristallisiertes racemisches **1** [farblose Nadeln, Fp=159–160°C (Zers.)] zeigt die gleichen Spektren wie optisch aktives LL-Z1220 [Fp=148°C (Zers.)]<sup>[5a, 12]</sup>.

Aufgrund des aktuellen Interesses an 1,4-Diheterocinen (potentielle 10π-Arene)<sup>[15]</sup> – speziell am Heteroatomeinfluß auf die Eigenschaften dieser Verbindungen – war die Kenntnis der molekularen Struktur des 1,4-Dioxocins **2** wünschenswert. 1,4-Dioxocin selbst besitzt nach dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum lokalisierte π-Bindungen und sollte daher eine Twist-Boot-Sessel- oder eine Halbsesselkonformation aufweisen. Der Grund, weshalb sich 1,4-Dioxocin – im Gegensatz zum 1,4-Dihydro-1,4-diazocin<sup>[15b]</sup> und 4H-1,4-Oxazocin<sup>[15c]</sup> – nicht als 10π-Aren qualifiziert, ist die geringere Bereitschaft der Sauerstoffatome zur π-Elektronendelokalisation. Die Röntgen-Strukturanalyse von **2** bestätigt die vermutete nichtplanare Konformation des 1,4-Dioxocin-Strukturelements (Abb. 1, links). Der Achtring liegt als Twist-Boot-Sessel vor, wobei die 5,6-Doppelbindung und der γ-Pyroneering annähernd coplanar sind<sup>[16]</sup>.

eingebnetem 1,4-Dioxocinring durch H-H-Wechselwirkungen gehindert ist, eine coplanare Lage einzunehmen.

Eingegangen am 27. August 1984 [Z 976]

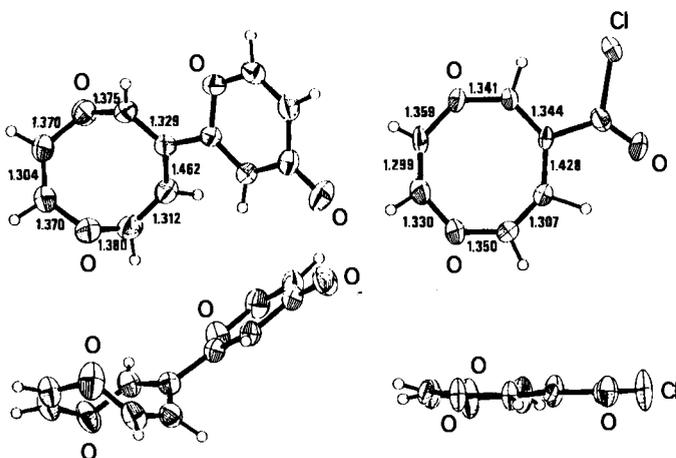


Abb. 1. Molekülstruktur von **2** (links) und **6** (rechts) im Kristall [16]. Aufsicht (oben) und Seitenansicht (unten). Ausgewählte Abstände [Å].

Da die <sup>1</sup>H-NMR-Signale von H-2,3,7 und -8 von 1,4-Dioxocin-6-carbaldehyd **3** und 1,4-Dioxocin-6-carbonsäurechlorid **6**<sup>[6]</sup> im Vergleich zu den entsprechenden Signalen von **2** eine – möglicherweise geometriereelevante – leichte Tieffeldverschiebung zeigten, wurde auch das kristalline **6** der Strukturanalyse unterworfen. Der Achtring in **6** ist bei coplanarer Anordnung des Substituenten praktisch eben (Abb. 1, rechts)<sup>[16]</sup>. Nimmt man an, daß unsubstituiertes 1,4-Dioxocin nicht planar ist, dann muß für die Einebnung des Achtrings bei **6** der Konjugationseffekt des Acceptor-substituenten COCl ausschlaggebend sein. Bei **2** mit dem γ-Pyroneering als Acceptor kommt dieser Effekt offensichtlich deshalb nicht zur Geltung, weil der Substituent bei

- [1] E. Vogel, R. Schubart, W. A. Böll, *Angew. Chem.* 76 (1964) 535; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 3 (1964) 510; M. S. Newman, S. Blum, *J. Am. Chem. Soc.* 86 (1964) 5598; E. Vogel, H. Günther, *Angew. Chem.* 79 (1967) 429; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 6 (1967) 385.
- [2] D. M. Jerina, J. W. Daly, B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968) 6523; D. M. Jerina, J. W. Daly, B. Witkop, P. Zaltzman-Nirenberg, S. Udenfriend, *ibid.* 90 (1968) 6525; J. W. Daly, D. M. Jerina, B. Witkop, *Experientia* 28 (1972) 1129.
- [3] E. Vogel, H.-J. Altenbach, D. Cremer, *Angew. Chem.* 84 (1972) 983; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 11 (1972) 935; H.-J. Altenbach, E. Vogel, *ibid.* 84 (1972) 985 bzw. 11 (1972) 937; E. Vogel, H.-J. Altenbach, E. Schmidbauer, *ibid.* 85 (1973) 862 bzw. 12 (1973) 838; H.-J. Altenbach, H. Stegelmeier, E. Vogel, *Tetrahedron Lett.* 1978. 3333.
- [4] E. Vogel, H.-J. Altenbach, C.-D. Sommerfeld, *Angew. Chem.* 84 (1972) 986; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 11 (1972) 939; R. Schwesinger, H. Prinzbach, *ibid.* 84 (1972) 990 bzw. 11 (1972) 942; C. H. Foster, G. A. Berchtold, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 7939; R. Schwesinger, H. Fritz, H. Prinzbach, *Chem. Ber.* 112 (1979) 3318.
- [5] a) D. B. Borders, P. Shu, J. E. Lancaster, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 2540; b) US-Pat. 3770773 (1973), American Cyanamid Co.; c) D. B. Borders, J. E. Lancaster, *J. Org. Chem.* 39 (1974) 435.
- [6] H.-J. Altenbach, B. Voss, E. Vogel, *Angew. Chem.* 95 (1983) 424; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 410; *Angew. Chem. Suppl.* 1983. 571.
- [7] S. Danishefsky, J. F. Kerwin, Jr., S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 358; E. R. Larson, S. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 1975.
- [8] Z. B. DDQ: C. G. Shanker, B. V. Mallaiah, G. Srimannarayana, *Synthesis* 1983. 310; G. Bianchi, M. DeAmici, *J. Chem. Res.* 1979. 311; Ti(NO<sub>3</sub>)<sub>4</sub>: P. G. Ciattini, F. Morera, G. Ortar, *J. Heterocycl. Chem.* 19 (1982) 395; R. S. Varma, M. Varma, *Synth. Commun.* 12 (1982) 927; 1-/Pyridin: H.-W. Voigtländer, H. Härtner, *Arch. Pharm. Weinheim, Ger.* 316 (1983) 219; Phenylselenensäureanhydrid: D. H. R. Barton, D. J. Lester, S. V. Ley, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978. 130.
- [9] Das von M. Koreeda et al. [10] sowie von B. Ganem et al. [11] im Hinblick auf die Synthese von Naturstoffen mit einem γ-Pyroneering entwickelte elegante Verfahren, Carbonsäurechloride mit **7** direkt in α-substituierte γ-Pyrone zu überführen, ergab in orientierenden Versuchen bei der Anwendung auf **6** Produkte, die nicht mehr das 1,4-Dioxocin-Gerüst enthielten. Offenbar cyclisiert das intermediär gebildete 1,3-Diketon nicht in der gewünschten Weise zu **2**, sondern greift unter Öffnung des Achtrings die aktivierte Enol ether-Doppelbindung des 1,4-Dioxocins an.
- [10] M. Koreeda, H. Akagi, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 1197.
- [11] T. A. Morgan, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 2773.
- [12] 1: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=3.64 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 7.16 (m, H-2), 6.34 (m, H-11), 6.62 (d, H-9, J<sub>9,11</sub>=2.4 Hz), 7.75 (d, H-12, J<sub>11,12</sub>=6.0 Hz). – 2: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=5.45, 6.52 (AX-System, H-7,8, J<sub>7,8</sub>=6.8 Hz), 5.88, 5.98 (AB-System, H-2,3, J<sub>2,3</sub>=4.1 Hz), 6.28 (m, H-11,13), 7.21 (s, H-5), 7.67 (d, H-14, J<sub>13,14</sub>=6.1 Hz). – 5: <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=2.30–3.05 (m, H-11,11'), 4.90 (m, H-10), 5.35, 6.60 (AX-System, H-7,8, J<sub>7,8</sub>=7.2 Hz), 5.50, 7.50 (AX-System, H-13,14, J<sub>13,14</sub>=6.0 Hz), 5.90, 6.05 (AB-System, H-2,3, J<sub>2,3</sub>=4.5 Hz), 6.80 (s, H-5). – 8 (mit 5 verunreinigt): <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=2.65 (m, H-11,11'), 3.50 (br. s, OH), 3.70 (s, OCH<sub>3</sub>), 4.60 (m, H-10), 5.30, 6.40 (AX-System, H-7,8, J<sub>7,8</sub>=7.5 Hz), 5.55, 7.60 (AX-System, H-13,14, J<sub>13,14</sub>=12.0 Hz), 5.75, 5.95 (AB-System, H-2,3, J<sub>2,3</sub>=4.4 Hz), 6.60 (s, H-5).
- [13] T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 7503.
- [14] W. Fatma, J. Iqbal, H. Ismail, K. Ishratullah, W. A. Shaidda, W. Rahman, *Chem. Ind.* 1979. 315.
- [15] a) H. J. Eggelte, F. Bickelhaupt, *Tetrahedron* 33 (1977) 2151; H. J. Eggelte, F. Bickelhaupt, B. O. Loopstra, *ibid.* 34 (1978) 3631; b) H.-J. Altenbach, H. Stegelmeier, M. Wilhelm, B. Voss, J. Lex, E. Vogel, *Angew. Chem.* 91 (1979) 1028; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 962; M. Breuninger, B. Gallenkamp, K.-H. Müller, H. Fritz, H. Prinzbach, J. J. Daly, P. Schönholzer, *ibid.* 91 (1979) 1030 bzw. 18 (1979) 964; M. Breuninger, R. Schwesinger, B. Gallenkamp, K.-H. Müller, H. Fritz, D. Hunkler, H. Prinzbach, *Chem. Ber.* 113 (1980) 3161; c) B. Zipperer, D. Hunkler, H. Fritz, G. Rihs, H. Prinzbach, *Angew. Chem.* 96 (1984) 296; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 309.
- [16] Kristalldaten **2**: monoklin, Raumgruppe P2<sub>1</sub>/n, a=7.905(1), b=10.796(1), c=11.575(1) Å, β=109.60(1)°, Z=4; 1462 Reflexe, R=0.050. – **6**: monoklin, Raumgruppe P2<sub>1</sub>/c, a=3.808(4), b=12.487(8), c=15.150(13) Å, β=92.33(9)°, Z=4; 951 Reflexe, R=0.099. – Weitere Einzelheiten zu den Kristallstrukturuntersuchungen können beim Fachinformationszentrum Energie Physik Mathematik, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD 51057, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.