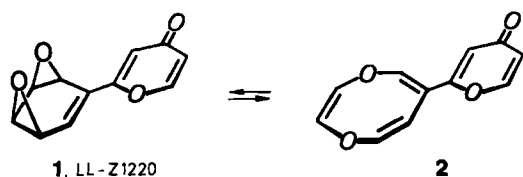


- [5] R. B. Castle, D. S. Matteson, *J. Organomet. Chem.* 20 (1969) 19.
 [6] D. S. Matteson, R. B. Castle, G. L. Larson, *J. Am. Chem. Soc.* 92 (1970) 231.
 [7] D. Breiting, W. Morell, K. Grabetz, *Z. Naturforsch. B34* (1979) 390.
 [8] Erhalten durch Komproportionierung von Quecksilber(II)-acetat und Diethylquecksilber in Methanol bei Raumtemperatur; Kristallisation bei -30°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°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 CLi , **5**. Zur Derivatisierung wurde dieses Produkt in 5 mL Hexan aufgeschlämmt und bei -30°C unter Röhren mit einer Lösung von 0.5 g (5.32 mmol) Dimethyldisulfid 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°C [11]).

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

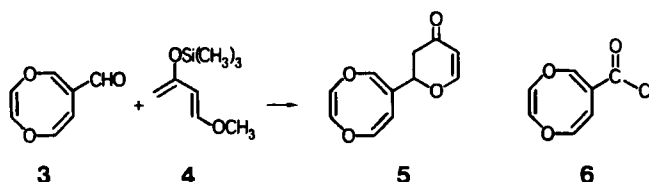
Von Hans-Josef Altenbach*, Johann Lex, Dieter Linkenheil, Burkhard Voss und Emanuel Vogel*

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



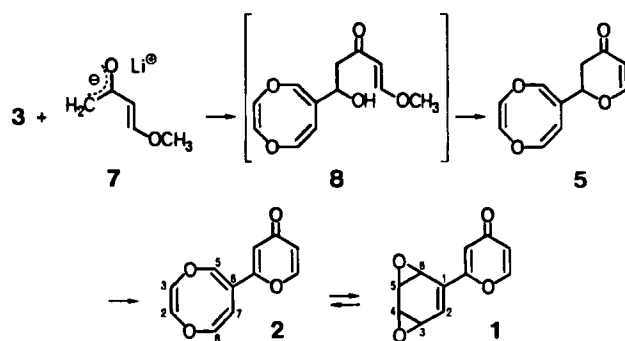
Angesichts der chemischen Empfindlichkeit von *syn*-Benzoldioxiden schien es zweckmäßig, das Zielmolekül in folgenden Etappen aufzubauen: 1. Herstellung von 1,4-Dioxocin-6-carbaldehyd **3**^[6] als Schlüsselverbindung der

Synthese, 2. Umwandlung von **3** in **2** unter Nutzung der Aldehydfunktion für den Aufbau des γ -Pyron-Substituenten und 3. thermische Äquilibrierung von **2** mit **1** und Abtrennung von **1** aus dem bei Raumtemperatur eingefrorenen Gleichgewichtsgemisch. Im Licht der Vorarbeiten^[5c,6] 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**^[7] oder mit lithiiertem 4-Methoxy-3-buten-2-on **7**, gefolgt von einer Dehydrierung des hierbei als Produkt erwarteten Dihydro- γ -pyrons **5** nach einer der in der Flavon- und Chromon-Chemie bewährten Methoden^[8], realisieren lassen^[9].



Schema 1. **3** \rightarrow **5**: 1. THF, -40°C , 1 Äquiv. $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, 4 h; 2. 0°C , H_2O , NaHCO_3 -Lösung.

3 reagiert mit **4** (jeweils 1 Äquiv.) in Tetrahydrofuran (THF) in Gegenwart von Bortrifluorid-Ether bei -40°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%]^[12] neben sehr labilem **8** (ca. 10%)^[12] und unverändertem **3**. Das offensichtlich aus einer Mukaiyama-Aldoladdition^[13] 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°C , $\text{LiN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$, 10 min; **3** \rightarrow **8**: Zu **7** bei -78°C **3** in THF zutropfen, 15 min, 0°C , H_2O ; **8** \rightarrow **5**: Benzol/Trifluoressigsäure, RT, 18 h; **5** \rightarrow **2**: DMSO/ I_2 /konz. H_2SO_4 , 90°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^[8] stets zu undefinierten Produktgemischen. Es war daher überraschend, daß die Umsetzung von **5** mit Iod/Dimethylsulfoxid/konz. Schwefelsäure^[14] bei 90°C das gewünschte **2** ergab. Das durch präparative Dünnschichtchromatographie (Silicagel/Essigester)

[*] 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

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

Die thermische Isomerisierung von **2** zu **1** wurde in Aceton (5 h, Rückfluß) durchgeführt, da eine ¹H-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.)]^[5a, 12].

Aufgrund des aktuellen Interesses an 1,4-Diheterocinen (potentielle 10 π -Arene)^[15] – 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 ¹H-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^[15b] und 4*H*-1,4-Oxazocin^[15c] – nicht als 10 π -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^[16].

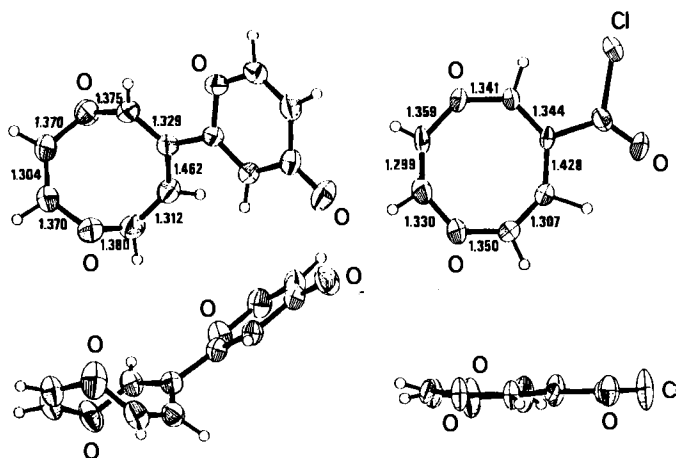


Abb. 1. Molekülstruktur von **2** (links) und **6** (rechts) im Kristall [16]. Aufsicht (oben) und Seitenansicht (unten). Ausgewählte Abstände [Å].

Da die ^1H -NMR-Signale von H-2,3,7 und -8 von 1,4-Dioxocin-6-carbaldehyd **3** und 1,4-Dioxocin-6-carbonsäurechlorid **6**^[6] im Vergleich zu den entsprechenden Signalen von **2** eine – möglicherweise geometrierelevante – 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)^[16]. 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 -Pyronring als Acceptor kommt dieser Effekt offensichtlich deshalb nicht zur Geltung, weil der Substituent bei

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

Eingegangen am 27. August 1984 [Z 976]

- [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. Herchtold, *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. Mallaiiah, G. Srimannarayana, *Synthese* 1983, 310; G. Bianchi, M. DeAmici, *J. Chem. Res.* 1979, 311; $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3$: P. G. Ciattini, F. Morera, G. Ortar, *J. Heterocycl. Chem.* 19 (1982) 395; R. S. Varma, M. Varma, *Synth. Commun.* 12 (1982) 927; $\text{I}_2/\text{Pyridin}$: 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 -Pyron-Strukturelement 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 enthalten. Offenbar cyclisiert das intermediär gebildete 1,3-Diketon nicht in der gewünschten Weise zu 2, sondern greift unter Öffnung des Achtrings die aktivierte Enolether-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: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.64 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 7.16 (m, H-12), 6.34 (m, H-11), 6.62 (d, H-9, $J_{9,11}$ = 2.4 Hz), 7.75 (d, H-12, $J_{11,12}$ = 6.0 Hz). - 2: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.45, 6.52 (AX-System, H-7,8, $J_{7,8}$ = 6.8 Hz), 5.88, 5.98 (AB-System, H-2,3, $J_{2,3}$ = 4.1 Hz), 6.28 (m, H-11,13), 7.21 (s, H-5), 7.67 (d, H-14, $J_{13,14}$ = 6.1 Hz). - 5: $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ = 2.30–3.05 (m, H-11,11'), 4.90 (m, H-10), 5.35, 6.60 (AX-System, H-7,8, $J_{7,8}$ = 7.2 Hz), 5.50, 7.50 (AX-System, H-13,14, $J_{13,14}$ = 6.0 Hz), 5.90, 6.05 (AB-System, H-2,3, $J_{2,3}$ = 4.5 Hz), 6.80 (s, H-5). - 8 (mit 5 verunreinigt): $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ = 2.65 (m, H-11,11'), 3.50 (br. s, OH), 3.70 (s, OC_2H_5), 4.60 (m, H-10), 5.30, 6.40 (AX-System, H-7,8, $J_{7,8}$ = 7.5 Hz), 5.55, 7.60 (AX-System, H-13,14, $J_{13,14}$ = 12.0 Hz), 5.75, 5.95 (AB-System, H-2,3, $J_{2,3}$ = 4.4 Hz), 6.60 (s, H-5).
- [13] T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narusaka, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 7503.
- [14] W. Fatma, J. Iqbal, H. Ismail, K. Ishratullah, W. A. Shaida, 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. 13 (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 $P2_1/n$, $a = 7.905(1)$, $b = 10.796(1)$, $c = 11.575(1)$ Å, $\beta = 109.60(1)^\circ$, $Z = 4$; 1462 Reflexe, $R = 0.050$. - 6: monoklin, Raumgruppe $P2_1/c$, $a = 3.808(4)$, $b = 12.487(8)$, $c = 15.155(1)$ Å, $\beta = 92.33(9)^\circ$, $Z = 4$; 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.