

Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, *t*Bu zur Bildung der Aminocyclopentadienyl-Komplekationen **7** und **8** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/THF, –78 °C bis +25 °C), die als orange bzw. gelbe, mäßig luftempfindliche Salze säulenchromatographisch (Silicagel, MeCN) isoliert werden können. **7** wurde durch Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR- und IR-Spektren mit denen der analogen BF<sub>4</sub><sup>–</sup>-Spezies, die von Yamazaki et al. beschrieben wurde<sup>[17]</sup>, als Hexafluoroantimonat-Salz identifiziert. Die entsprechenden spektroskopischen Daten<sup>[18]</sup> von **8** lassen vermuten, daß eine unerwartete bisher nicht beobachtete Reaktion unter Verlust des *tert*-Butyl-Substituenten erfolgt, was nun durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt wurde<sup>[19]</sup>.

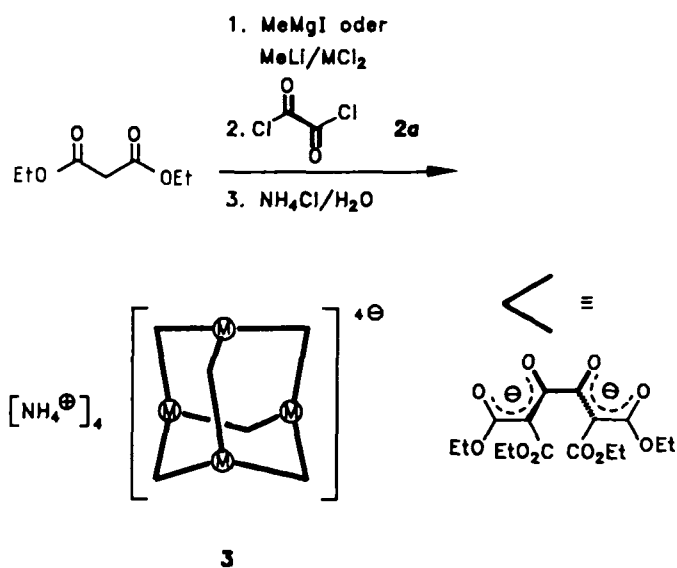
Eingegangen am 2. April 1990 [Z 3892]

## Einfache Synthese von 4-Acyl-5-alkyl-2,3-dioxo-2,3-dihydrofuranen und Alkylidenbutenoliden\*\*

Von Rolf W. Saalfrank\* und Thomas Lutz

Professor Hans Jürgen Bestmann  
zum 65. Geburtstag gewidmet

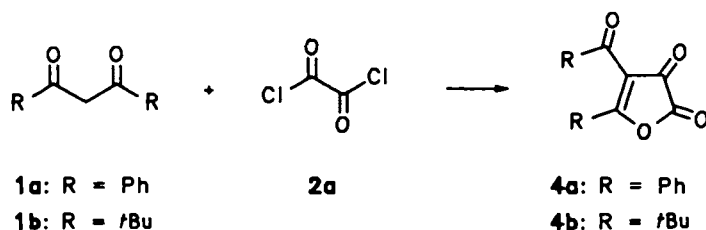
Bei der Umsetzung von Malonsäurediethylester mit Methylmagnesiumiodid oder dem System Methylolithium/Metalldichlorid und Oxalylchlorid **2a** bei –78 °C in Tetrahydrofuran und dem anschließenden Aufarbeiten mit wäßriger Ammoniumchloridlösung erhielten wir die vierkernigen Metallchelatekomplexe **3**<sup>[1]</sup>. Unsere Versuche, dieses Konzept zu verallgemeinern, schlugen bisher fehl. α,γ-Dicarbonylverbindungen mit Alkyl- oder Arylsubstituenten gehen unter den genannten Bedingungen keine *spontane Selbstorganisation* zu adamantanoiden Chelatkomplexen vom Typ **3** ein.



<b>3</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>
<b>M</b>	Mg <sup>2+</sup>	Mn <sup>2+</sup>	Co <sup>2+</sup>	Ni <sup>2+</sup>

Bekanntlich reagiert 1,3-Diphenylpropan-1,3-dion **1a** aber mit **2a** in Diethylether glatt zu 4-Benzoyl-2,3-dioxo-5-phenyl-2,3-dihydrofuran **4a**<sup>[2]</sup>. Unter den gleichen Bedingungen erhielten wir aus **1b** und **2a** 5-*tert*-Butyl-2,3-dioxo-4-pivaloyl-2,3-dihydrofuran **4b** (Tabelle 1).

Vollkommen anders sind die Verhältnisse offensichtlich bei α,γ-Diketonen **1** mit mindestens einem α-ständigen H in



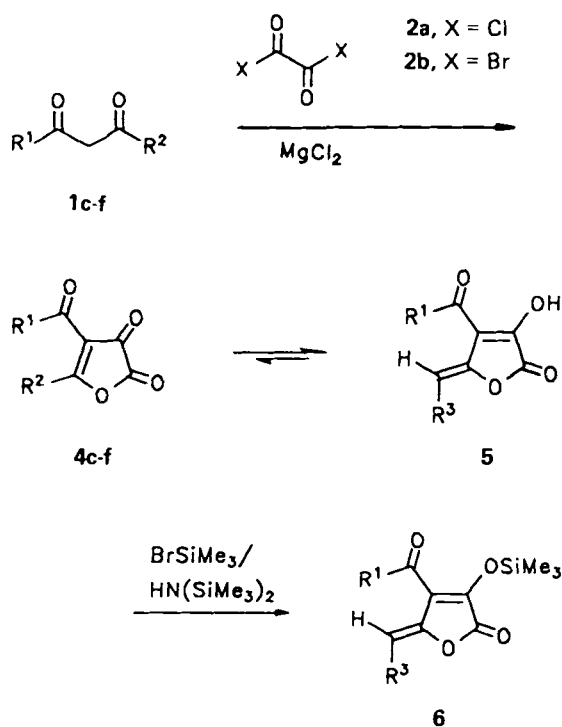
[\*] Prof. Dr. R. W. Saalfrank, Dipl.-Chem. T. Lutz  
Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg  
Henkestraße 42, D-8520 Erlangen

[\*\*] 4-Acyl-5-alkyl-2,3-dioxo-2,3-dihydrofurane, 1. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

- [1] a) P. Hong, Y. Yamazaki, *J. Organomet. Chem.* **373** (1989) 133–142; b) H. Bönemann, W. Brijoux, *Aspects Homogeneous Catal.* **5** (1984) 75–196; c) H. Bönemann, *Angew. Chem.* **97** (1985) 264–279; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **24** (1985) 248–262; d) P. Cioni, P. Diversi, G. Ingrosso, A. Lucherini, P. Ronca, *J. Mol. Catal.* **40** (1987) 337–357; K. Jonas *Angew. Chem.* **97** (1985) 292–307; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **24** (1985) 295–311; f) K. Abdulla, B. L. Booth, C. Stacey, *J. Organomet. Chem.* **293** (1985) 103–114; g) Y. Wakatsuki, H. Yamazaki, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1978**, 1278–1282; h) S. T. Flynn, S. E. Hasso-Henderson, A. W. Parkins, *J. Mol. Catal.* **32** (1985) 101–105; i) E. Lindner, R. M. Jansen, H. A. Mayer, W. Hiller, R. Fawzi, *Organometallics* **8** (1989) 2355–2360.
- [2] D. R. McAllister, J. E. Bercaw, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **99** (1977) 1666–1668.
- [3] F. E. Hong, C. W. Eigenbrot, T. P. Fehlner, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 949–956.
- [4] J. M. O'Connor, L. Pu, R. Uhrhammer, J. A. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 1889–1891.
- [5] H. Yamazaki, N. Hagihara, *J. Organomet. Chem.* **7** (1967) P 22; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **44** (1971) 2260–2261.
- [6] **2**: <sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –20 °C): δ = 7.9–6.4 (m, 35 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.17 (s, 5 H, C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>), 3.31 (s, 1 H, CHPh); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (90 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –20 °C): δ = 176.9 (d, C<sub>4</sub>, J(CP) = 25.7 Hz), 143.0–125.0 (C<sub>9</sub>, C<sub>7</sub>), 141.0–123.0 (Aryl), 90.9 (C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>), 75.8 (C<sub>4</sub>); <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –20 °C): δ = 35.7.
- [7] a) M. Crocker, M. Green, A. G. Orpen, H. P. Neumann, C. J. Schaverien, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1351–1353; b) M. Crocker, M. Green, K. R. Nagle, A. G. Orpen, H. P. Neumann, C. E. Morton, C. J. Schaverien, *Organometallics* **9** (1990) 1422–1434.
- [8] L. Brammer, M. Crocker, B. J. Dunne, M. Green, C. E. Morton, K. R. Nagle, A. G. Orpen, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1226–1228.
- [9] D. C. Brower, K. R. Birdwhistell, J. L. Templeton, *Organometallics* **5** (1986) 94–98.
- [10] G. C. Conole, M. Green, M. McPartlin, C. Reeve, C. M. Woolhouse, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 1310–1313.
- [11] **3**: <sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –20 °C): δ = 7.9–5.4 (überlappende Signale, 35 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, η<sup>2</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.00 (s, 5 H, C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>), 2.96 (d, 1 H, CHPh, J(HP) = 2.9 Hz); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (90 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –20 °C): δ = 140.3–126.1 (Aryl), 99.8(s), 96.9(s) (C<sub>9</sub>, C<sub>7</sub>), 88.2 (C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>), 58.9 (C<sub>4</sub>), 44.7 (d, C<sub>4</sub>, J(CP) = 36.6 Hz); <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –20 °C): δ = 23.3.
- [12] W. D. Jones, L. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 8722–8723.
- [13] a) W. D. Harman, H. Taube, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 5403–5407; b) W. D. Harman, M. Sekine, H. Taube, *ibid.* **110** (1988) 5725–5731; c) W. D. Harman, H. Taube, *ibid.* **110** (1988) 7555–7557; d) K.-B. Shui, C.-C. Chou, S.-L. Wang, S.-C. Wei, *Organometallics* **9** (1990) 286–288.
- [14] a) A. Nakamura, N. Hagihara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **34** (1961) 452–453; b) M. D. Rausch, G. F. Westover, E. Mintz, G. M. Reisner, I. Bernal, A. Clearfield, J. M. Troup, *Inorg. Chem.* **18** (1979) 2605–2615.
- [15] H. Yamazaki, K. Yasufuku, Y. Wakatsuki, *Organometallics* **2** (1983) 726–732.
- [16] **6**: <sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C): δ = 7.3–6.6 (m, 20 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.58 (s, 5 H, C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>), 4.30 (d, 6 H, OCH<sub>3</sub>, J(HP) = 5.2 Hz), 1.26 (q, 2 H, CCH<sub>3</sub>, J(HH) = 7.7 Hz), 0.87 (t, 3 H, CH<sub>3</sub>, J(HH) = 7.7 Hz); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C): δ = 162.7 (d, C<sub>4</sub>, C<sub>9</sub>, J(CP) = 18.5 Hz) 156.7–123.3 (Aryl), 142.3 (d, C<sub>9</sub>, C<sub>7</sub>, J(CP) = 1.3 Hz), 89.4 (C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>), 74.6 (d, OCH<sub>3</sub>, J(CP) = 2.9 Hz), 35.5 (CEt, J(CP) = 11.5 Hz), 23.4 (CH<sub>3</sub>), 7.3 (CH<sub>3</sub>); <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C): δ = 143.5.
- [17] H. Yamazaki, Y. Wakatsuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **52** (1979) 1239–1240.
- [18] **8**: <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C): δ = 7.6–6.9 (m, 20 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.39 (s, 5 H, C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>), 4.76 (bs, 2 H, NH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (90 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C): δ = 131.9–128.2 (Aryl), 122.7 (C-NH<sub>2</sub>), 96.2 (C<sub>9</sub>, C<sub>7</sub>), 88.1 (C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>), 84.0 (C<sub>9</sub>, C<sub>7</sub>); IR: ν<sub>NH</sub>(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) [cm<sup>–1</sup>] = 3474 m, 3381 m.
- [19] S. C. Nyburg, A. W. Parkins, M. Green, unveröffentlicht.

R<sup>1</sup> und/oder R<sup>2</sup> (**1c–f**). Ziegler et al.<sup>[2]</sup> berichten nämlich, daß ihre Versuche, aus Acetylaceton **1c**, Benzoylaceton **1f** etc. mit **2a** analog gebaute Furan-2,3-dione **4** herzustellen, erfolglos waren. Prinzipiell sollte es jedoch möglich sein, auch derartige  $\alpha,\gamma$ -Diketone mit **2a** entweder durch Templat-Verknüpfung in vierkernige Chelatkomplexe vom Typ **3** umzuwandeln oder durch intramolekularen Ringschluß in die Furan-2,3-dione **4** zu überführen.

Aufgrund unserer Erfahrung bei der Metall-assistierte Synthese vierkerniger Chelatkomplexe **3** schien es sinnvoll, die Umsetzung von  $\alpha,\gamma$ -Diketonen mit  $\alpha$ -ständigem H und **2a** in Diethylether in Gegenwart von Magnesiumchlorid<sup>[3]</sup> zu versuchen. Unter diesen Bedingungen erhielten wir aus **1c** und **2a** erstmals 4-Acetyl-5-methyl-2,3-dioxo-2,3-dihydrofuran **4c**. Dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zufolge liegt **4c** in Deuteriochloroform bei – 55 °C quantitativ in der Ketoform vor (Tabelle 1). Bei 27 °C dagegen steht **4c** mit etwa 10% des korrespondierenden Enols **5a** im Gleichgewicht.



1, 4	c	d	e	f
R <sup>1</sup>	Me	Me	Me	Me
R <sup>2</sup>	Me	Et	CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	Ph

5, 6	a	b	c
R <sup>1</sup>	Me	Me	Me
R <sup>3</sup>	H	Me	CHMe <sub>2</sub>

Überraschenderweise verläuft die Magnesiumchlorid-induzierte Umsetzung der unsymmetrisch substituierten Diketone **1d, e** mit **2a** *regio-* und *stereospezifisch* und liefert ausschließlich die Enole **5b, c** (Tabelle 1).

Die für die Alkylidenbutenolide **5b, c** vorgeschlagene *Z*-Konfiguration wird durch die aus einem *NOE*-Differenzspektrum des Silylenolethers **6b** gewonnenen Kenntnisse gestützt. Die Enole **5a–c** reagieren in Gegenwart von Hexamethyldisilazan mit Bromtrimethylsilan problemlos zu

den korrespondierenden Silylenolethern **6a–c**, von denen **6a** sehr empfindlich ist, während **6b** und **6c** bequem durch Kugelrohrdestillation gereinigt werden können (Tabelle 1).

Tabelle 1. Daten der Verbindungen **4b**, **c**, **f**, **5b**, **c** und **6a–c** [a].

**4b**: 7.7 g (65%), Fp = 94 °C (aus CHCl<sub>3</sub>). – IR:  $\tilde{\nu}$  = 1740, 1670, 1645 (C=O), 1590 cm<sup>-1</sup> (C=C). – <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  = 1.24, 1.32 (je s, je 9H, 2(CH<sub>3</sub>)), – <sup>13</sup>C-NMR:  $\delta$  = 27.32, 27.58 ((CH<sub>3</sub>)), 36.64, 44.81 (C<sub>q</sub>), 119.66, 152.71 (=C), 177.49, 189.31, 206.31 (C=O). – MS: *m/z* 238 (M<sup>+</sup>).

**4c:** 4.8 g (62%), Fp = 68 °C (Zers.; aus Ether/Hexan (2/1)). – IR:  $\tilde{\nu}$  = 1780, 1680 (C=O), 1600  $\text{cm}^{-1}$  (C=C). –  $^1\text{H-NMR}$  (–55 °C):  $\delta$  = 2.55, 2.88 (je s, je 3H, 2 CH<sub>3</sub>). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (–55 °C):  $\delta$  = 17.77, 30.66 (CH<sub>3</sub>), 116.56, 152.26 (C=C), 175.68, 192.24, 192.59 (C=O). – MS:  $m/z$  154 (*M*<sup>+</sup>).

**4f**: 7.4 g (68%), Fp = 69 °C (Zers.; aus Ether/Hexan (2/1)). – IR:  $\tilde{\nu}$  = 1755, 1685, 1645 (C=O), 1590  $\text{cm}^{-1}$  (C=C). –  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  = 2.08 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 7.60–8.05 (m, 5 H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). –  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta$  = 29.66 ( $\text{CH}_3$ ), 92.32, 128.02 (=C), 129.21, 129.85, 134.37, 137.84 (Phenyl-C), 144.40, 165.14, 189.13 (C=O). MS:  $m/z$  216 ( $M^+$ ).

**5b**: 6.9 g (82%), Fp = 111 °C (Zers.; aus  $\text{CHCl}_3$ ), -IR:  $\bar{\nu}$  = 1765, 1740 (C=O), 1640  $\text{cm}^{-1}$  (C=C). -  $^1\text{H}$ -NMR:  $\delta$  = 1.98 (d, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.55 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 5.96 (q, 1 H, =CH), 9.95 (s, br, OH). -  $^{13}\text{C}$ -NMR:  $\delta$  = 11.50, 30.70 ( $\text{CH}_3$ ), 110.52, 116.94, 143.20, 149.95 (=C), 164.22, 195.64 (C=O). - MS:  $m/z$  168 ( $M^+$ )

**5c**: 7.6 g (78%), Fp = 73 °C (Zers., aus CHCl<sub>3</sub>). - IR:  $\tilde{\nu}$  = 1780, 1740 (C=O), 1640 cm<sup>-1</sup> (C=C). - <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  = 1.18 (d, 6 H, CH<sub>3</sub>), 2.58 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.06 (m, 1 H, CH), 5.66 (d, 1 H, =CH), 9.87 (s, br, 1 H, OH). - <sup>13</sup>C-NMR:  $\delta$  = 22.66, 30.81 (CH<sub>3</sub>), 26.06 (CH), 117.82, 122.81, 141.01, 149.13 (=C), 164.46, 195.34 (C=O). - MS: *m/z* 196 (M<sup>+</sup>).

**6a:** 1.8 g (78%); wegen der geringen Stabilität wurde nur ein  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum angefertigt.  $^1\text{H-NMR}$  (60 MHz):  $\delta$  = 0.37 (s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.46 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 5.08, 5.57 (je d, je 1 H, 2 = CH)

**6b**: 2.1 g (86%), Kp = 87°C/0.04 Torr. - IR:  $\tilde{\nu}$  = 1770, 1690 (C=O), 1615 cm<sup>-1</sup> (C=C). - <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  = 0.37 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.85 (d, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.03 (q, 1H, =CH). - <sup>13</sup>C-NMR:  $\delta$  = 0.63 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 11.18, 31.02 (CH<sub>3</sub>), 111.00, 122.46, 143.30, 145.56 (=C), 164.77, 192.98 (C=O). - MS: *m/z* 240 (M<sup>®</sup>).

6c: 2.4 g (91%), Kp = 91°C/0.04 Torr. - IR:  $\bar{\nu}$  = 1760, 1690 (C=O), 1600 cm<sup>-1</sup> (C=C). - <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  = 0.18 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.18 (d, 6H, CH<sub>3</sub>), 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.85 (m, 1H, CH), 5.88 (d, 1H, =CH). - <sup>13</sup>C-NMR:  $\delta$  = 0.82 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22.67, 31.72 (CH<sub>3</sub>), 25.72 (CH), 122.67, 123.36, 141.12, 145.75 (=C), 164.95, 193.21 (C=O). - MS: *m/z* 268 (*M*<sup>+</sup>).

{a} IR-Spektren: Gerät IR-5 (Beckman), in KBr, außer **6b**, **c** (100%). –  $^1\text{H}$ / $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren: Gerät JNM-GX-400 (Jeol); Lösungsmittel:  $\text{CDCl}_3$ , TMS int., außer **4f** ( $[\text{D}_6]$ Aceton). – Massenspektren: Varian-MAT-CH-4B, Direkt einlaß, 70 eV.

Die Umsetzung von Benzoylacetone **1f** mit **2a** in Gegenwart von Magnesiumchlorid verläuft äußerst unübersichtlich zu einem sehr schwierig trennbaren Substanzengemisch. Dagegen erhält man mit Oxalylbromid **2b** unter sonst gleichen Bedingungen glatt 4-Acetyl-2,3-dioxo-5-phenyl-2,3-dihydrofuran **4f** (Tabelle 1). Wie wir fanden, kann bei Einsatz des reaktiveren **2b** sogar auf eine Aktivierung von **1f** durch Magnesiumchlorid verzichtet werden. Das neue Verfahren ist eine erhebliche Erweiterung der bisher zur Synthese von 2,3-Dioxo-2,3-dihydrofuranen bekannten Methoden<sup>[2, 4]</sup> und besticht durch die Einfachheit der Ausführung.

## Experimentelles

**4b:** Zu einer Lösung von 9.2 g (50 mmol) **1b** in 30 mL Diethylether tropft man innerhalb von 0.5 h eine Lösung von 6.35 g (50 mmol) **2a** in 20 mL *n*-Hexan. Nach 3 d isoliert man die ausgefallenen gelben Kristalle.

**4c, 5b, c:** Zu einer Lösung von 50 mmol **1c–e** in 50 mL Diethylether gibt man 1.2 g Magnesiumchlorid und tropft dann unter heftigem Rühren bei 0 °C (–10 °C bei **4c**) innerhalb von 0.5 h eine Lösung von 6.35 g (50 mmol) **2a** in 25 mL *n*-Hexan zu. Nach 3 h Reaktionszeit bei 20 °C (–10 °C bei **4c**) fügt man 25 mL *n*-Hexan zu, filtriert, engt das Volumen der Lösung am Rotationsverdampfer (Wasserbadtemperatur 20 °C bei **4c**) auf 30 % ein und isoliert die ausgefallenen Kristalle (unter Lichtschutz bei **4c**).

Analog (der Zusatz von Magnesiumchlorid kann hier jedoch unterbleiben) erhält man **4f** aus 8.11 g (50 mmol) **1f** und 10.79 g (50 mmol) **2b**.

**6b, c:** Zu einer Lösung von 10 mmol **5b**, c in 30 mL Diethylether gibt man bei  $-78^{\circ}\text{C}$  nacheinander 1.78 g (11 mmol) Hexamethyldisilazan und 1.84 g (12 mmol) Bromtrimethylsilan in je 5 mL Diethylether, erwärmt innerhalb von 20 h auf  $20^{\circ}\text{C}$ , filtriert, entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und destilliert.

Eingegangen am 19. April 1990 [Z 3923]

- [1] R. W. Saalfrank, A. Stark, M. Bremer, H.-U. Hummel, *Angew. Chem.* 102 (1990) 292; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29 (1990) 311.  
 [2] E. Ziegler, G. Kollenz, H. Igel, *Monatsh. Chem.* 102 (1971) 1769.  
 [3] Eine allgemeine Diskussion zur Aciditätssteigerung durch Metall-Komplexierung findet man bei R. P. Houghton: *Metal Complexes in Organic Chemistry*, Cambridge University Press, Cambridge 1979, S. 114–116; vgl. hierzu auch M. W. Rathke, P. J. Cowan, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 2622; M. W. Rathke, M. A. Nowak, *Synth. Commun.* 15 (1985) 1039; J. Skarzewski, *Tetrahedron* 45 (1989) 4593; S. Shambayati, W. E. Crowe, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* 102 (1990) 273; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29 (1990) 256.  
 [4] S. Muria, K. Hasegawa, N. Sonoda, *Angew. Chem.* 87 (1975) 668; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14 (1975) 636; H. Alper, G. Vasapollo, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 2617.

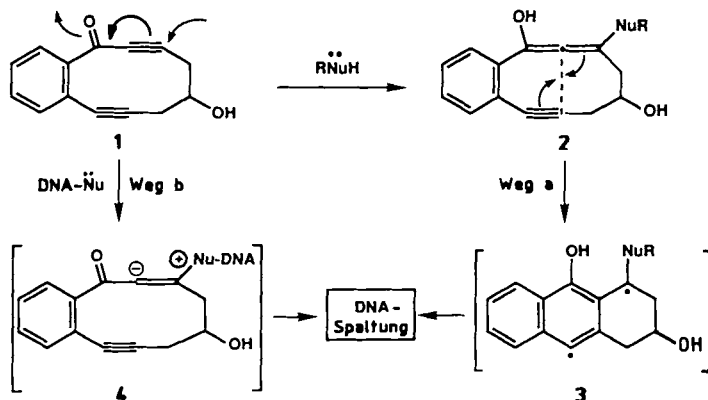
## Golfomycin A, eine neukonzipierte Verbindung mit DNA-Spaltungs- und Antitumor-Aktivität\*\*

Von K. C. Nicolaou\*, Golfo Skokotas, S. Furaya, H. Suemune und D. Colette Nicolaou

Naturstoffe stehen wegen ihrer faszinierenden Molekülstrukturen und ihrer biologischen Wirkungen schon immer im Mittelpunkt des Interesses vieler Chemiker<sup>[1]</sup>. Speziell konzipierte Moleküle („Designer-Moleküle“) mit bestimmten chemischen und biologischen Eigenschaften könnten das Arsenal an Naturstoffen komplementieren und die Möglichkeiten der Chemie, biologisch wirksame und therapeutisch nützliche Verbindungen zur Verfügung zu stellen, verbessern. Hier werden nun Konzipierung und Synthese sowie die chemischen und biologischen Eigenschaften von Golfomycin A<sup>[2]</sup> beschrieben, einem neuen Agens mit DNA-Spaltungs<sup>[3]</sup> und Antitumor-Aktivität.

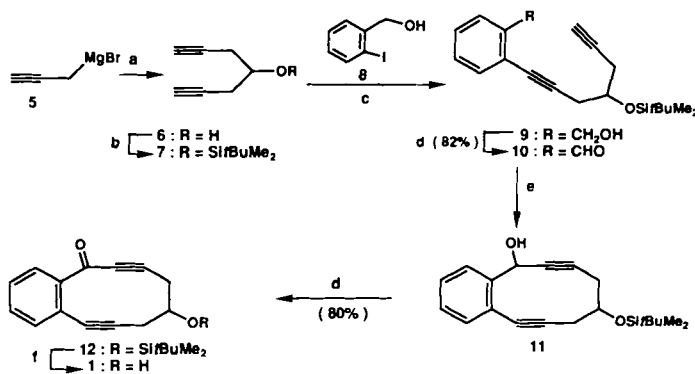
Schema 1 ist das Resultat mechanistischer Überlegungen, die zur Konzipierung von Verbindung **1** als möglicherweise DNA-spaltendes Molekül geführt haben. Zwei alternative Mechanismen erschienen für die Reaktion von **1** mit Nucleophilen/DNA plausibel: Ein nucleophiler Angriff, z.B. durch einen Cofaktor oder durch DNA, an der Alkinon-Funktion würde zum Allen-en-in **2** führen, das, wie aufgrund früherer Resultate<sup>[4]</sup> zu erwarten war, leicht zum Diradikal **3** cyclisieren sollte. Dieses sollte dann DNA radikalisch spalten (Weg a in Schema 1). Die andere Möglichkeit wäre ein

nucleophiler Angriff der DNA an **1**, wodurch die Spezies **4** entstünde; deren Folgereaktionen sollten zu einer nucleophilen Spaltung von DNA führen (Weg b in Schema 1). Die hohe Spannung von **1** sollte die postulierten Reaktionen erleichtern.



Schema 1. Konzipierung von Verbindung **1** anhand mechanistischer Überlegungen/plausible Mechanismen der DNA-Spaltung durch **1**. Weg a: radikalischer, Weg b: nucleophiler Mechanismus.

Die Synthese von Golfomycin A **1** (Schema 2) beginnt mit der Reaktion des Grignard-Reagens **5** (Überschuß) mit Ethylformiat zum Diin **6**<sup>[5]</sup> (80%); dieses wurde zu Verbindung **7** silyliert (95%). Die Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>-Cu-katalysierte<sup>[6]</sup> Kupplung von **7** mit dem Aryliodid **8** führte zu Verbindung **9** (70%), die nach Oxidation mit MnO<sub>2</sub> den Aldehyd **10**



Schema 2. Synthese von Golfomycin A **1**. a) 1.0 Äquiv. HCOOEt, THF,  $0^{\circ}\text{C}$ , 2 h, 80%; b) 1.2 Äquiv. *t*BuMe<sub>2</sub>SiCl, 1.2 Äquiv. Imidazol, DMF,  $25^{\circ}\text{C}$ , 8 h, 95%; c) 0.6 Äquiv. **5**, 0.03 Äquiv. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 0.1 Äquiv. Cul, *n*BuNH<sub>2</sub>,  $0^{\circ}\text{C}$ , 3 h, 70%; d) MnO<sub>2</sub> im Überschuß, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $25^{\circ}\text{C}$ , 4 h, 82%; e) 1.0 Äquiv. KN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ , 45 min, 51%; f) 4.0 Äquiv. HF-CH<sub>3</sub>CN,  $25^{\circ}\text{C}$ , 3 h, 89%.

[\*] Prof. K. C. Nicolaou, Dr. G. Skokotas, Dr. S. Furaya[\*].

Dr. H. Suemune, Dr. D. C. Nicolaou  
 Department of Chemistry  
 Research Institute of Scripps Clinic  
 1066 N. Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)  
 und  
 Department of Chemistry  
 University of California  
 San Diego, La Jolla, CA 92093 (USA)

[\*] Gastwissenschaftler (1989/1990) von Takeda Chemical Industries, Japan.

[\*\*] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health gefördert. Wir danken Dr. Dee H. Huang, Research Institute of Scripps Clinic, für seine Hilfe bei den NMR-Untersuchungen, Raj Chadha, University of California, San Diego, für seine Hilfe bei den Röntgenstrukturuntersuchungen und Professor B. Snider, Brandeis University, für die hilfreichen Diskussionen zur Chemie konjugierter Allene.

(82%) lieferte. Intramolekulare Addition des aus **10** mit KN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> erhaltenen Acetylids an die Aldehyd-Funktion ergab den zehngliedrigen cyclischen Alkohol **11** (51%); dieser wurde schonend oxidiert (80%) und schließlich zum gewünschten Produkt **1**<sup>[5]</sup> desilyliert (89%).

Golfomycin A **1** spaltet in der Tat DNA pH-abhängig (Abb. 1). Methylthioglycolat als Cofaktor verminderte die Aktivität von **1**, statt sie zu verstärken; dagegen hatte Catalase keinen meßbaren Einfluß auf die DNA-Spaltung.

Um Einblick in die Reaktionsweise von **1** zu erhalten, wurde seine Chemie untersucht. So wurde **1** durch 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) rasch zu einer intensiv