

Tabelle 1. Umsetzungen der Carbonylverbindungen **1a–g** mit **2** zu den β -Lactonen **3a–g** und den β -Hydroxycarbonsäureethylestern **4a–g**.

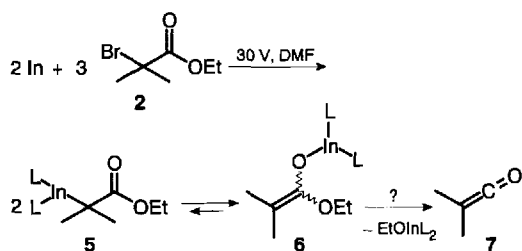
I, 3, 4	R ¹	R ²	Ausb. (3 und 4) [%] [a]	IR (3) ν_{CO} [cm ⁻¹]	3:4 [b]
a	(CH ₂) ₅		84	1810	95:5
b	(CH ₂) ₂ CMc(CH ₂) ₂		66	1800	91:9 [c]
c	Et	Et	61	1815	> 99:1
d	<i>n</i> Pr	<i>n</i> Pr	57	1810	> 99:1
e	<i>n</i> Bu	<i>n</i> Bu	61 [d]	1810	> 99:1
f	Ph	Ph	61	1820	> 99:1
g	Ph	H	93	–	< 1:100

[a] Die Ausbeuten beziehen sich auf die durch Flash-Chromatographie gewonnenen Fraktionen, die **3** und **4** enthalten. [b] Das Massenverhältnis von **3**:**4** wurde durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) des durch Flash-Chromatographie erhaltenen Rohproduktes bestimmt. [c] Die beiden Stereoisomere von **3b** entstehen nach HPLC-Analyse im Verhältnis 4:1. [d] Die Ausbeute bezieht sich auf umgesetztes **1e**. Die Umsetzung war nicht vollständig.

Ausbeuten und die Verhältnisse von β -Lacton **3** zu β -Hydroxyester **4** sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Obwohl die Reformatsky-Reaktion – auch unter Einbeziehung anderer Metalle wie Magnesium^[12], Cadmium^[13], Nickel^[14], Cer^[15], Mangan^[16] und auch Indium^[17–19] – als eine der Standardmethoden zur Synthese von β -Hydroxycarbonsäureestern häufig angewendet wird, scheint die Bildung von β -Lactonen bisher noch nicht beobachtet worden zu sein. Jedenfalls fehlen in den zusammenfassenden Darstellungen sowohl über die Reformatsky-Reaktion^[20] als auch über β -Lactone^[8, 9] Hinweise auf solch eine Reaktionsmöglichkeit.

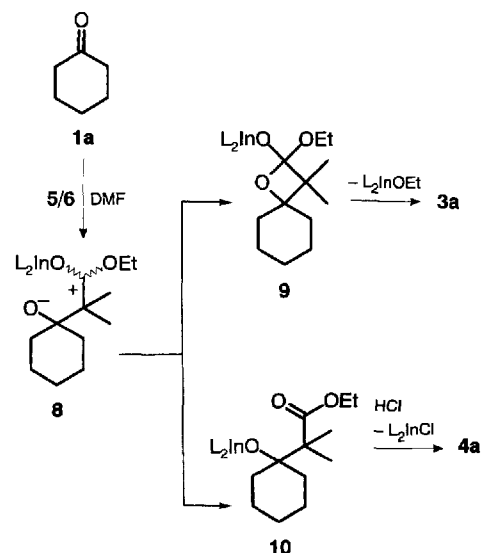
Zur Erklärung des Reaktionsablaufes kann davon ausgegangen werden, daß sich in der elektrochemischen Reaktion aus Indium und dem Bromester **2** Organoindiumverbindungen vom Typ **5**^[21] oder Indiumenolate vom Typ **6**^[22] bilden (Schema 2). Diese reagieren als Nucleophile z.B. mit der



Schema 2. Bildung möglicher reaktiver Zwischenprodukte bei der Elektrolyse des Bromesters **2** an einer Indiumanode (L = Br, Me₂CCO₂Et, Me₂C=C(OEt)O).

Carbonylgruppe von **1a** zum Addukt **8** (Schema 3). Dieses scheint bevorzugt über das Orthoesterderivat **9** unter Abspaltung eines Indiumalkoholats zum β -Lacton **3a** zu reagieren. Der als Nebenprodukt gebildete Hydroxyester **4a** entsteht bei der hydrolytischen Aufarbeitung, wenn sich **8** zuvor zum Indiumalkoholat **10** umlagert. Dies ist zumindest bei Verwendung von Zink der für die Reformatsky-Reaktion allgemein akzeptierte Verlauf^[20]. Daß sich das β -Lacton **3a** bei der hier beschriebenen Reaktion bereits vor der hydrolytischen Aufarbeitung bildet, läßt sich daran erkennen, daß die für **3a** typischen Signale – insbesondere die bei δ = 85.1 und 176.1 – schon in den ¹³C-NMR-Spektren der nicht hydrolysierten Reaktionslösungen vorhanden sind.

Obwohl die durch Lewis-Säuren katalysierte Addition von Keten an Aldehyde und Ketone eine generelle Möglichkeit zur Synthese von β -Lactonen ist^[8, 9], scheint diese



Schema 3. Deutung der Bildung des β -Lactons **3a** und des Hydroxyesters **4a** aus dem Keton **1a**.

Reaktion als Erklärung für die von uns beobachtete Bildung der β -Lactone **3** nicht in Betracht zu kommen. Wenn sich das Keten **7** aus dem Esterenolat **6** durch Eliminierung eines Indiumalkoholats bilden könnte (siehe Schema 2), dann sollte sich dieses Keten leichter an Aldehyde als an Ketone addieren^[23]. Dies aber wird nicht beobachtet: Benzaldehyd liefert im Gegensatz zu Benzophenon ausschließlich den β -Hydroxycarbonsäureester **4g** (Tabelle 1).

Nach den bisher vorliegenden Ergebnissen lassen sich durch die elektrochemisch unterstützte Reformatsky-Reaktion mit Indium als Operanode aus Ketonen und 2-Brom-2-methylpropansäureethylester **2** tetrasubstituierte β -Lactone in guten Ausbeuten gewinnen. Die präparativen Möglichkeiten und Grenzen dieser speziellen Ausführungsform der Reformatsky-Reaktion für die Synthese von β -Lactonen mit vier unterschiedlichen Substituenten und die Eignung weiterer Metalle werden zur Zeit noch untersucht.

Experimentelles

3a: In einer temperierbaren, ungeteilten Elektrolysezelle mit einem Indiumstab als Anode und einem Nickelnetz als Kathode werden **1a** (0.491 g, 5 mmol) und **2** (2.926 g, 15 mmol) unter Argon in *N,N*-Dimethylformamid (DMF)/Tetrahydrofuran (1/1, 10 mL) in Gegenwart von Tetrabutylammoniumbromid (0.322 g, 0.1 mmol) bei 50 °C mit einer Zellspannung von 30 V elektrolysiert. Wenn durch Dünnschichtchromatographie kein **1a** mehr nachgewiesen werden kann, wird noch ohne Stromfluß 2 h weiter gerührt. Der Ansatz wird dann mit Eis (25 g) und 5proz. HCl (25 mL) versetzt und mit EtOAc (5 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit H₂O (3 × 10 mL) gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel 60 (230–400 mesh, E. Merck) mit Hexan/EtOAc (10/1) gereinigt und aus Hexan umkristallisiert; Ausbeute: 0.672 g (80%). Schmp. 108–110 °C (Lit. [8]: 109–111 °C).

Eingegangen am 29. März 1993 [Z 5955]

- [1] K.-H. Schwarz, K. Kleiner, R. Ludwig, H. Schiek, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1247–1249.
- [2] E. K. Weibel, P. Hadvary, E. Hochuli, E. Kupfer, H. Lengsfeld, *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1081–1085.
- [3] S. Kondo, K. Uotani, M. Miyamoto, T. Hazato, H. Naganawa, T. Aoyagi, H. Umezawa, *J. Antibiot.* **1978**, *31*, 797–800.
- [4] H. Kikuchi, A. Tensho, I. Shimizu, H. Shiokawa, A. Kuno, S. Yamada, T. Fujiwara, K. Tomita, *Chem. Lett.* **1983**, 603–606.
- [5] M. Kitahara, M. Asano, H. Naganawa, K. Maeda, M. Hamada, T. Aoyagi, H. Umezawa, Y. Iitaka, H. Nakamura, *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1647–1649.
- [6] A. A. Tymiak, C. A. Culver, M. F. Malley, J. Z. Gougoutas, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5491–5495.

- [7] T. Mori, K. Takahashi, M. Kashiwabara, D. Uemura, C. Katayama, S. Iwadare, Y. Shizuri, R. Mitomo, F. Nakano, A. Matasuzaki, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1073–1076.
- [8] R. L. Danheiser, J. S. Nowick, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1176–1185, zit. Lit.
- [9] J. Mulzer in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 6 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 342–350.
- [10] Übersicht zum Einsatz von Opferanoden in der präparativen Elektrochemie: J. Chaussard, J.-C. Folest, J.-Y. Nedelec, J. Perichon, S. Sibille, M. Troupel, *Synthesis* **1990**, 369–381.
- [11] K.-H. Schwarz, K. Kleiner, R. Ludwig, H. Schick, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4013–4015.
- [12] T. Moriwake, *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 983–985.
- [13] E. Burkhardt, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 416–417.
- [14] S. N. Inaba, R. D. Rieke, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 155–156.
- [15] T. Imamoto, T. Kusumoto, Y. Tawarayama, Y. Sugiura, T. Mita, Y. Hatanaka, M. Yokoyama, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3904–3912.
- [16] G. Cahiez, P.-Y. Chavant, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7373–7376.
- [17] L.-C. Chao, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2253–2255.
- [18] S. Araki, H. Ito, Y. Butsugan, *Synth. Commun.* **1988**, 18, 453–458.
- [19] P. S. Johar, S. Araki, Y. Butsugan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 711–713.
- [20] A. Fürstner, *Synthesis* **1989**, 571–590, zit. Lit.
- [21] Organoindiumverbindungen ähnlicher Struktur werden in [18] diskutiert.
- [22] Für das aus Zink und 2 entstehende Reformatsky-Reagens wird die Struktur eines analogen Zink-Esterenolates wahrscheinlich gemacht (W. R. Vaughan, S. C. Bernstein, M. E. Lorber, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 1790–1795). In welcher Weise diese Enolate aggregiert sind, sei zunächst dahingestellt.
- [23] D. Borrmann, R. Wegler, *Chem. Ber.* **1969**, 102, 64–70.

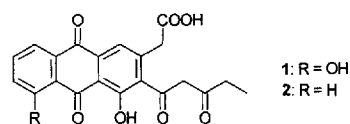
Synthese von 4-Desoxyaklanonsäure und deren mikrobielle Umwandlung in Anthracyclinone**

Von Karsten Krohn*, Ernst Roemer, Michael Top und Christina Wagner*

Professor Eckehard Volker Dehmlow
zum 60. Geburtstag gewidmet

Über die Zwischenstufen, die bei der Polyketid-Biosynthese auf dem Weg von der hypothetischen, enzymgebundenen, offenkettigen Polyketo-Vorstufe zu den Cyclisierungsprodukten durchlaufen werden, ist wenig bekannt^[1]. Eine bemerkenswerte Ausnahme ist Aklanonsäure **1**, eine partiell cyclisierte achirale Anthracyclin-Vorstufe, die aus Mutanten von *Streptomyces galilaeus* und *Streptomyces peucetius*^[2] als Mutantenprodukt isoliert wurde und als zentrales Intermediat der Anthracyclin-Biosynthese gilt^[3]. Der Einbau isoto-penmarkierter Aklanonsäure **1** in eine Reihe von Anthracyclinen hat gezeigt, daß hier ein echtes Intermediat und nicht nur ein Shuntprodukt vorliegt^[4].

Die Entdeckung von Aklanonsäure **1** regte dazu an, die enantioselektive Cyclisierung achiraler Ketoester-Vorstufen – ein bisher ungelöstes Problem der Anthracyclin-Synthese – mit einer mikrobiellen Umwandlung anzugehen. Wir berichten nun über die Synthese und die Biotransformation der

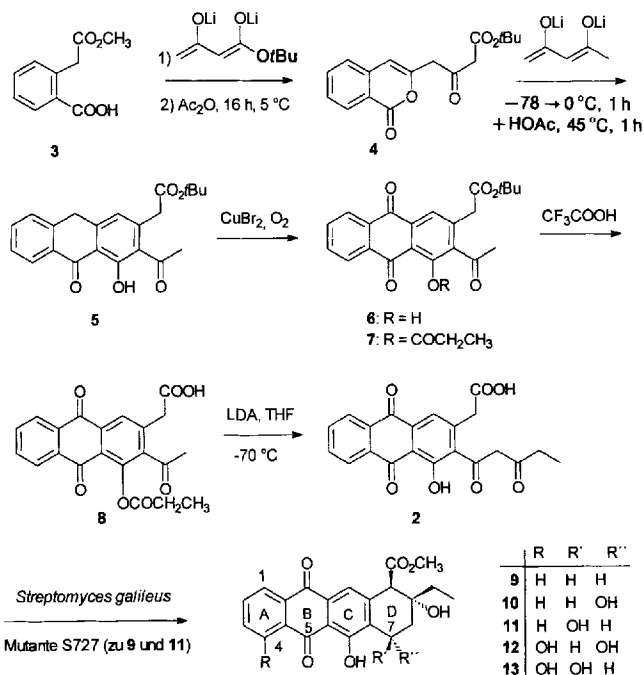


[*] Prof. Dr. K. Krohn, Dr. E. Roemer, M. Top
Fachbereich Chemie und Chemietechnik der
Universität-Gesamthochschule
Postfach 16 21, D-33098 Paderborn
Telefax: Int. + 5251/60-3245
Dr. C. Wagner
Hans-Knöll-Institut für Naturstoff-Forschung e.V.
Beutenbergstraße 11, D-07745 Jena

[**] Diese Arbeit wurde vom Bundesministerium für Forschung und Technologie gefördert.

nichtnatürlichen 4-Desoxyaklanonsäure **2** zu Anthracyclinonen vom Typ der Aklavinone.

Die Synthese von **2** geht vom bekannten Homophthalsäuremonoester **3**^[5] aus, der mit dem Dilithiumsalz des *tert*-Butylacetoacetat-Dianions im Überschuß umgesetzt wird (Schema 1). Die zunächst gebildete offenkettige Säure wird



Schema 1. LDA = Lithiumdiisopropylamid.

ohne Isolierung mit Acetanhydrid zum Isocumarin **4**^[6] (57%) cyclisiert. Behandlung mit dem Dilithiumsalz des Acetylaceton-Dianions im dreifachen Überschuß führt nach dem Verfahren von Yamaguchi et al.^[7] zum Anthron **5** (72%), das mit Luftsauerstoff in Gegenwart von Kupferbromid zum Anthrachinon **6** (87%) oxidiert wird. Die Überführung des durch Chelatbildung wenig reaktiven Phenols in das entsprechende Propionat **7** (82%) gelingt mit Propionylchlorid in Gegenwart von 5% 4-Dimethylaminopyridin. Um eine vorzeitige basenkatalysierte Cyclisierung bei der anschließenden Kettenverlängerung durch Venkataraman-Umlagerung^[8] zu vermeiden, wird der *tert*-Butylester **7** zuvor mit Trifluoressigsäure zur Säure **8** verseift (98%). Die intramolekulare Umlagerung der Acylgruppe gelingt durch Umsetzung bei –40 °C mit LDA in THF. Neben 70% des Kettenverlängerungsprodukts 4-Desoxyaklanonsäure **2** (C-Acylierung) werden noch ca. 30% des möglicherweise über O-Acylierung gebildeten Verseifungsprodukts **6** isoliert, das erneut eingesetzt werden kann. Analog gelingt auch die Synthese von Aklanonsäure **1**^[9].

Mit dem Syntheseprodukt **2** konnte nun getestet werden, ob Mutanten von *Streptomyces* diese nichtnatürliche Vorstufe als Substrat akzeptieren und in enantiomerenreine, in der Natur bisher nicht gefundene 4-Desoxyanthracyclinone umwandeln.

Der dazu benutzte Mutantenstamm S727 wurde durch Behandlung von *Streptomyces galilaeus* (Cinerubin-Produzent) mit *N*-Methyl-*N'*-nitro-*N'*-nitrosoguanidin (MNNG) (2 mg mL⁻¹, pH 9) erhalten. Die Mutante S727 reichert keine Anthracycline oder Anthracyclinone an und wurde erstmals benutzt, um Aklanonsäure **1** in Cinerubin umzuwandeln^[10]. Der Wildtyp ist als Produzent von Aklavinon **12** und Aklavinon-II **13** bekannt^[11].