

- [1] Siehe beispielsweise F. Antwi-Nsiah, M. Cowie, *Organometallics* **1992**, *11*, 3157; Y. Ishii, Y. Ishino, T. Aoki, M. Hidai, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5429; V. Dufand, J. Thivolle-Cazat, J. M. Basset, R. Mathieu, J. Jand, J. Waissermann, *Organometallics* **1991**, *10*, 4005; J. Schwank, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1991**, *64*, 225; *Chem. Abstr.* **1991**, *115*, 240877c; M. Ichikawa, *Polyhedron* **1988**, *7*, 2351; A. Fukuoka, M. Ichikawa, J. A. Hriljac, D. F. Shriver, *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 3643; S. Sato, B. Chaudret, D. Gervais, R. Poilblanc, *Nouv. J. Chim.* **1981**, *5*, 597; C. P. Horwitz, D. F. Shriver, *Adv. Organomet. Chem.* **1984**, *23*, 219; E. L. Muetterties, J. Stein, *Chem. Rev.* **1979**, *79*, 479; E. L. Muetterties, T. N. Rhodin, E. Band, C. F. Brucker, W. R. Pretzer, *ibid.* **1979**, *79*, 91, zit. Lit. Vgl. J. Hinc, *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 1.
- [2] G. Erker, J. Wicher, K. Engel, F. Rosenfeldt, W. Dietrich, C. Krüger, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6344; H. Yasuda, Y. Kajihara, K. Mashima, K. Nagasuna, K. Lee, A. Nakamura, *Organometallics* **1982**, *1*, 388; G. Erker, K. Engel, C. Sarter in *Organometallic Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: R. B. King, J. J. Eisch), Elsevier, Amsterdam, **1986**, S. 32.
- [3] G. Erker, K. Engel, U. Dorf, J. L. Atwood, W. E. Hunter, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 915; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 914; G. Erker, U. Dorf, R. Benn, R.-D. Reinhardt, J. L. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7649; G. Erker, T. Mühlenernd, R. Benn, A. Rufinska, *Organometallics* **1986**, *5*, 402; G. Erker, R. Lecht, R. Schlund, K. Angermann, C. Krüger, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 708; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 666; G. Erker, R. Lecht, J. L. Petersen, H. Bönnemann, *Organometallics* **1987**, *6*, 1962; G. Erker, R. Lecht, Y.-H. Tsay, C. Krüger, *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 1763. Übersicht: G. Erker, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 411; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 397.
- [4] Röntgenstrukturanalysen von **6a**: Kristallgröße $0.10 \times 0.26 \times 0.54$ mm, monoklin, Raumgruppe $P2_1$, $a = 10.665(5)$ Å, $b = 7.819(1)$ Å, $c = 13.429(4)$ Å, $\beta = 109.87(3)$ °, $V = 1053.2(4)$ Å³, $Z = 2$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.342 \text{ g cm}^{-3}$, Absorptionskoeffizient 5.27 cm⁻¹, $F(000) = 448$, Siemens-P4-Diffraktometer, Mo_Ka ($\lambda = 0.71073$ Å), $T = 295$ K, Graphit-Monochromator, 2θ -Bereich 2.0 bis 50.0°, 2642 Reflexe gemessen, davon 2278 unabhängig und 1868 beobachtet ($F > 4.0 \sigma(F)$), 237 unabhängige Parameter verfeinert, Siemens SHELXTL PLUS, direkte Methode, $R = 0.0393$, $R_w = 0.0415$. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-57168, der Autoren und des Zeitschriftentitels angefordert werden.
- [5] G. Erker, K. Engel, J. L. Atwood, W. E. Hunter, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 506, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 494. Siehe auch: E. G. Hoffmann, R. Kallweit, G. Schroth, K. Seevogel, W. Stempfle, G. Wilke, J. Organomet. Chem. **1975**, *97*, 183; G. Erker, K. Berg, K. Angermann, C. Krüger, *Organometallics* **1987**, *6*, 2620, zit. Lit.
- [6] U. Dorf, K. Engel, G. Erker, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 916, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 914; J. S. McDermott, J. F. White, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6521, 6529; T. M. Miller, G. M. Whitesides, *Organometallics* **1986**, *5*, 1473.
- [7] Herkömmliche Synthesen des 1-(9-BBN)-substituierten 1,3-Butadiens und anderer borylsubstituierter Olefine: R. Köster, A. Bussmann, G. Schroth, *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 2130; G. M. Clark, K. G. Hancock, G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1308; G. Zweifel, G. M. Clark, N. L. Polston, *ibid.* **1971**, *93*, 3395; R. Köster, *Pure Appl. Chem.* **1977**, *49*, 765; D. A. Singleton, J. P. Martinez, G. M. Ndip, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5768; T. E. Cole, R. Quintanilla, *ibid.* **1992**, *57*, 5768; T. E. Cole, R. Quintanilla, *ibid.* **1992**, *57*, 7366; R. H. Wallace, K. K. Zong, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6941; I. Rivera, J. C. Colberg, J. A. Soderquist, *ibid.* **1992**, *33*, 6919; N. Noiret, Y. Youssofi, B. Carboni, M. Vautier, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1105; H. C. Brown, U. R. Khire, U. S. Racherla, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 15. R. Köster, G. Seidel, K. Wagner, B. Wrackmeyer, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 305. R. Köster, G. Seidel, B. Wrackmeyer, *ibid.* **1993**, *126*, 319, zit. Lit. Übersichtsartikel: R. Köster in „Organobor-Verbindungen I“ (*Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4th Ed. 1952–), Band 13/3a, **1982**, S. 206f.
- [8] G. Erker, J. Wicher, K. Engel, C. Krüger, *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 3300. G. Erker, K. Engel, C. Krüger, A.-P. Chiang, *ibid.* **1982**, *115*, 3311; U. Dorf, K. Engel, G. Erker, *Organometallics* **1983**, *2*, 462; G. Erker, C. Krüger, G. Müller, *Adv. Organomet. Chem.* **1985**, *24*, 1; G. Erker, T. Mühlenernd, A. Rufinska, R. Benn, *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 507.
- [9] G. Erker, R. Zwettler, C. Krüger, R. Noe, S. Werner, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9620; G. Erker, M. Albrecht, C. Krüger, S. Werner, *Organometallics* **1991**, *10*, 3791; M. Albrecht, G. Erker, M. Nolte, C. Krüger, *J. Organomet. Chem.* **1992**, *427*, C21; G. Erker, *Comments Inorg. Chem.* **1992**, *13*, 111; G. Erker, M. Albrecht, S. Werner, M. Nolte, C. Krüger, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1953; G. Erker, M. Albrecht, C. Krüger, S. Werner, P. Binger, F. Langhauser, *Organometallics* **1992**, *11*, 3517; G. Erker, M. Albrecht, C. Krüger, S. Werner, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8531; G. Erker, R. Noe, C. Krüger, S. Werner, *Organometallics* **1992**, *11*, 4174.

Neuartige Synthese tetrasubstituierter β -Lactone: die Verwendung von Indium in der elektrochemisch unterstützten Reformatsky-Reaktion **

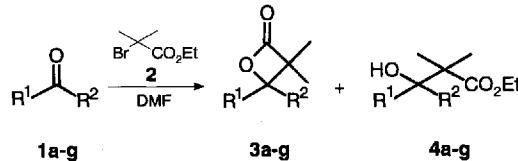
Von Hans Schick*, Ralf Ludwig, Karl-Heinz Schwarz, Katharina Kleiner und Annamarie Kunath

Professor Hans Groß zum 65. Geburtstag gewidmet

Das Auffinden biologisch aktiver Naturstoffe mit β -Lactonstruktur, z.B. Lipstatin^[2], Esterastin^[3], Lupeolacton^[4], Valilacton^[5], Obafluorin^[6] oder Oxazolomycin^[7], hat das Interesse an leistungsfähigen Synthesen für β -Lactone stark anwachsen lassen. Eine aktuelle Zusammenstellung der heute verfügbaren Synthesemethoden für diese Substanzklasse findet man in Lit.^[8-9]. Auf eine überraschend einfache Synthese tetrasubstituierter β -Lactone stießen wir nun bei Untersuchungen zur elektrochemischen Erzeugung des Reformatsky-Reagens aus 2-Brom-2-methylpropansäureethylester **2** mit Indium als Opferanode^[10].

In früheren Untersuchungen war gezeigt worden, daß sich die häufig schwer steuerbare Wärmeentwicklung einer Reformatsky-Reaktion sehr gut beherrschen läßt, wenn das Reformatsky-Reagens nicht durch Reaktion des 2-Bromcarbonsäureesters mit aktiviertem Zinkpulver, sondern unter Verwendung einer Zinkanode in einer Elektrolysezelle hergestellt wird. Mit dieser Methode gelang die Umsetzung von Bernsteinsäureanhydrid mit 2-Bromcarbonsäureestern zu 2-substituierten 1-Monoestern von 3-Oxohexandisäure in guten Ausbeuten^[11]. Beim Einsatz anderer Metalle als Opferanode stellte sich heraus, daß mit Indium noch bessere Ausbeuten als mit Zink erhalten werden^[11]. Dies war nun Anlaß, die elektrochemische Umsetzung von 2-Bromcarbonsäureestern auch mit Ketonen an einer Indiumanode zu untersuchen.

Bei der Elektrolyse von **2** und Cyclohexanon **1a** an einer Indiumanode bei einer Zellspannung von 30 V wurde statt des erwarteten flüssigen β -Hydroxsäureesters **4a** das kristalline β -Lacton **3a** in einer Ausbeute von 80% erhalten (Schema 1). Die Struktur von **3a** ergab sich zweifelsfrei aus



Schema 1. Addition des Bromesters **2** an die Carboxylverbindungen **1a–f** bei der elektrochemisch unterstützten Reformatsky-Reaktion an einer Indiumanode. Für **a–g** siehe Tabelle 1.

einer für β -Lactone charakteristischen IR-Bande bei 1810 cm^{-1} , der Elementaranalyse und der Übereinstimmung der ^1H - und ^{13}C -NMR-Signale sowie des Schmelzpunktes mit Angaben aus der Literatur^[8]. Die Ketone **1b–f** lieferten unter gleichen Bedingungen die β -Lactone **3b–f** in Ausbeuten um 60%. Erst eine HPLC-Untersuchung der durch Flash-Chromatographie gewonnenen Rohprodukte ergab, daß die eigentlich erwarteten β -Hydroxyester **4** in geringem Umfang als Nebenprodukte nachweisbar waren. Die

[*] Prof. Dr. H. Schick, Dipl.-Chem. R. Ludwig, Dr. K.-H. Schwarz, Chem.-Ing. K. Kleiner, Dr. A. Kunath
Zentrum für Selektive Organische Synthese
Rudower Chaussee 5, D-12489 Berlin

[**] Reaktionen mit elektrochemisch erzeugten metallorganischen Verbindungen, 3. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. – 2. Mitteilung: [1].

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

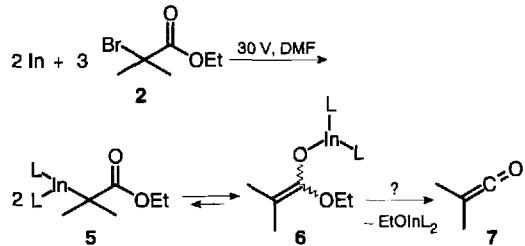
1, 3, 4	R¹	R²	Ausb. (3 und 4) [%] [a]	IR (3) $\bar{\nu}_{\text{CO}} [\text{cm}^{-1}]$	3:4 [b]
a	$(\text{CH}_2)_5$		84	1810	95:5
b	$(\text{CH}_2)_2\text{CMe}(\text{CH}_2)_2$		66	1800	91:9 [c]
c	Et	Et	61	1815	>99:1
d	<i>n</i> Pr	<i>n</i> Pr	57	1810	>99:1
e	<i>n</i> Bu	<i>n</i> Bu	61 [d]	1810	>99:1
f	Ph	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 -Hydroxycarbonylcarbonsäureestern 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.

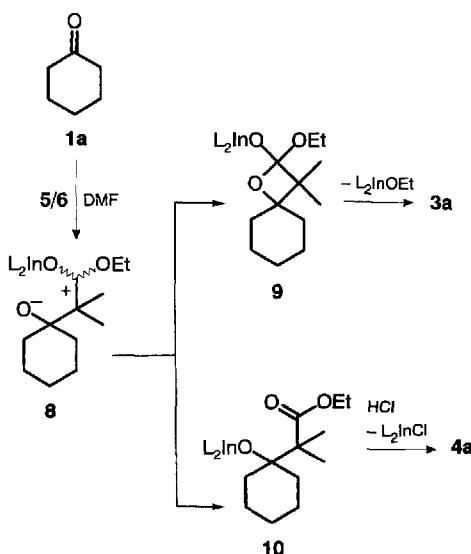
Zur Erklärung des Reaktionsablaufes kann davon ausgegangen werden, daß sich in der elektrochemischen Reaktion aus Indium und dem Bromester **2** Organoindiumverbindungen vom Typ **5**^[21] oder Indumenolate vom Typ **6**^[22] bilden (Schema 2). Diese reagieren als Nucleophile z.B. mit der



Schema 2. Bildung möglicher reaktiver Zwischenprodukte bei der Elektrolyse des Bromesters **2** an einer Indiumanode ($\text{L} = \text{Br}, \text{Me}_2\text{CCO}_2\text{Et}, \text{Me}_2\text{C}=\text{C}(\text{OEt})\text{O}$).

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 $\delta = 85.1$ und 176.1 – schon in den ^{13}C -NMR-Spektren der nicht hydrolysierten Reaktionslösung vorhanden sind.

Obwohl die durch Lewis-Säuren katalysierte Addition von Ketenen 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 -Hydroxycarbonylcarbonsäureester **4g** (Tabelle 1).

Nach den bisher vorliegenden Ergebnissen lassen sich durch die elektrochemisch unterstützte Reformatsky-Reaktion mit Indium als Opferanode aus Ketonen und 2-Brom-2-methylpropansäureethylester **2** tetrasubstituierte β -Lactone in guten Ausbeuten gewinnen. Die präparativen Möglichkeiten 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 H_2O (3 × 10 mL) gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und unter verminderter 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. Itaka, 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. Moriwaki, *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. Sugiyama, 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 aggregieren sind, sei zunächst dahingestellt.
- [23] D. Borrman, R. Wegler, *Chem. Ber.* **1969**, 102, 64–70.

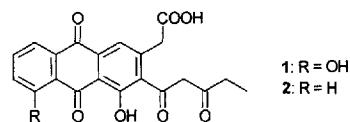
Synthese von 4-Desoxyaklanonsäure und deren mikrobielle Umwandlung in Anthracycline**

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^[11]. Eine bemerkenswerte Ausnahme ist Aklanonsäure **1**, eine partiell cyclisierte achirale Anthracyclin-Vorstufe, die aus Mutanten von *Streptomyces galilaeus* und *Streptomyces peucetius*^[12] als Mutantenprodukt isoliert wurde und als zentrales Intermediat der Anthracyclin-Biosynthese gilt^[3]. Der Einbau isotopenmarkierter Aklanonsäure **1** in eine Reihe von Anthracyclinen hat gezeigt, daß hier ein echtes Intermediat und nicht nur ein Shunprodukt 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



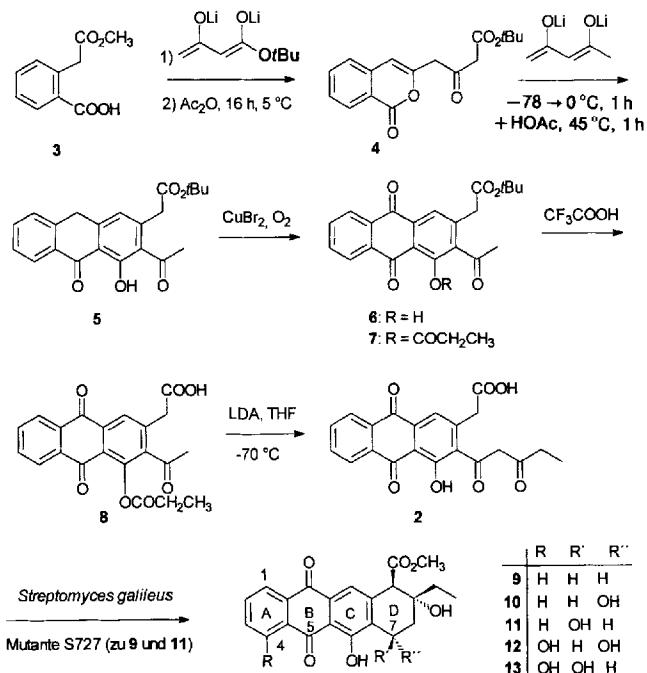
[*] Prof. Dr. K. Krohn, Dr. E. Roemer, M. Top
Fachbereich Chemie und Chemietechnik der
Universität-Gesamthochschule
Postfach 1621, D-33098 Paderborn
Telefax: Int. +5251/60-3245

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 Anthracyclinen vom Typ der Aklavinone.

Die Synthese von **2** geht vom bekannten Homophthalsäuremonoester **3**^[5] aus, der mit dem Dilithiumsalz des *tert*-Butylacetooacet-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 Acetylacet-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-Desoxyanthracycline 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 Anthracyclinen 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].