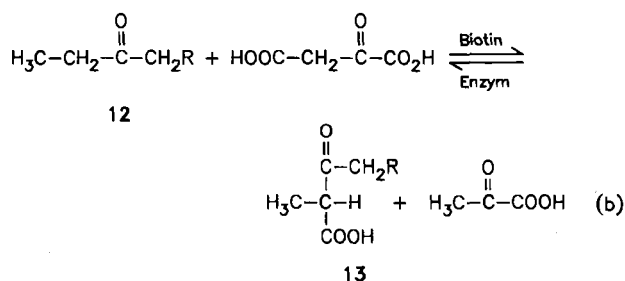


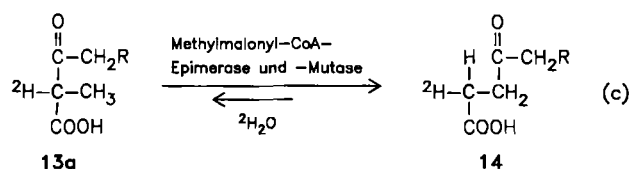
Während **11** gegenüber Methylmalonyl-CoA-pyruvat-Carboxylase (Transcarboxylase) inert ist, wird **12** nach Gleichung (b) glatt umgesetzt. (Die enzymatische Carboxylierung von **12** kam insofern nicht unerwartet, als die analoge Carboxylierung von Acetonyl-carba(dethia)-CoA schon bekannt ist^[7].)



Entfernung von Pyruvat aus dem Gleichgewicht durch Reaktion mit Lactat-Dehydrogenase bewirkte vollständige Umsetzung zu (2*R*)-Methylmalonyl-carba(dethia)-CoA **13**, das isoliert und ¹H-NMR-spektroskopisch charakterisiert wurde^[8].

Die pH-abhängige Epimerisierung von **13** kann im NMR-Spektrometer direkt beobachtet werden, da sie mit dem Austausch des α-H-Atoms gegen Deuterium einhergeht. Die Halbwertszeit der Epimerisierung bei p²H 7.1 beträgt 140 min und ist damit kürzer als die für einen Methylmalonsäure-thioester^[9]. Die Epimerisierung von **13** zu **13a** wird von Methylmalonyl-CoA-Epimerase beschleunigt.

13a ist ein ausgezeichnetes Substrat für die Coenzym-B₁₂-abhängige Methylmalonyl-CoA-Mutase. Die enzymatische Umlagerung [Gl. (c)] konnte direkt im NMR-Spektrometer beobachtet werden. Das Auffallendste war das



Verschwinden des Methyldoublets bei δ = 1.21^[10]. In einem präparativen Ansatz wurde die enzymatische Umlagerung in unmarkiertem Lösungsmittel durchgeführt und Succinyl-carba(dethia)-CoA **14** isoliert. Mit **14** und mit Succinyl-CoA als Substrat für Methylmalonyl-CoA-Mutase wurden die Michaelis-Konstanten zu $K_M = 13.6 \times 10^{-5}$ M bzw. $K_M = 2.5 \times 10^{-5}$ M bestimmt. Die Konstante für **14** ist etwas höher (das heißt die Affinität für das Analogon ist etwas geringer), während die maximale Reaktionsgeschwindigkeit (V_{\max}) praktisch gleich ist.

Die enzymatische Umlagerung einer β- (**13**) zu einer γ-Ketosäure (**14**) ist hier erstmals geglückt; die Zersetzung von zu Modellzwecken synthetisierten Cobalt-Komplexen unter Wanderung einer Acylgruppe wurde bereits früher beobachtet^[11].

Eingegangen am 26. November 1985,
ergänzt am 30. Januar 1986 [Z 1553]

[1] Neuere Übersicht: J. Rétey in D. Dolphin (Hrsg.): *B₁₂*, Vol. 2, Wiley, New York 1982, S. 357.

[2] Synthese von Acetonyl-carba(dethia)-CoA: C. J. Stewart, T. Wieland, *Liebigs Ann. Chem.* 1978, 57.

[3] 7, 250MHz-¹H-NMR (²H₂O): δ = 0.78 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.90 (t, J = 7.9 Hz, 3H), 1.63 (quint., J = 7.7 Hz, 2H), 2.4 (m, 6H), 3.05 (t, J = 7.7 Hz, 2H), AB 3.36 (J = 12 Hz, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.86 (s, 1H).

[4] 8, 250MHz-¹H-NMR (²H₂O): δ = 0.83 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.00 (t, J = 9 Hz, 3H), 1.73 (quint., J = 6.5 Hz, 2H), 2.5 (m, 6H), 3.16 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.74 (m, 2H), 4.10 (s, 1H). 121.49MHz-³¹P-NMR (²H₂O, H₃PO₄ ext.): δ = 6.2 (s).

[5] J. G. Moffatt, H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.* 83 (1961) 649, 663.

[6] 12, 250MHz-¹H-NMR (²H₂O): δ = 0.60 (s, 3H), 0.70 (s, 3H), 0.83 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.51 (quint., J = 6.6 Hz, 2H), 2.32 (m, 6H), 2.91 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.30 (t, J = 7.0 Hz, 2H), ABX 3.6 (J = 12 Hz, J_{HP} = 5 Hz, 2H), 3.9 (s, 1H), 4.1 (m, 2H), 6.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.43 (s, 1H). - 121.49MHz-³¹P-NMR (²H₂O, H₃PO₄ ext.): δ = -7.89 (m), 2.7 (s). - 11, 250MHz-¹H-NMR (²H₂O): δ = 6.23 (d, J = 5.8 Hz, 1H), sonst wie bei 12. 121.49MHz-³¹P-NMR (²H₂O): δ = -7.89 (m), +6.61 (s).

[7] J. Nikawa, S. Numa, T. Shiba, C. J. Stewart, T. Wieland, *FEBS-Lett.* 91 (1978) 144.

[8] 13, 250MHz-¹H-NMR (²H₂O): δ = 0.73 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 1.21 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 1.71 (quint., J = 6.6 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.65 (m, 2H), 3.13 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.55 (m, 1H), unaufgelöstes ABX 3.66 (2H), 4.00 (s, 1H), 4.25 (m, 2H), 6.20 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.58 (s, 1H).

[9] P. Overath, G. M. Kellerman, F. Lynen, H. P. Fritz, H. J. Keller, *Biochem. Z.* 335 (1962) 500.

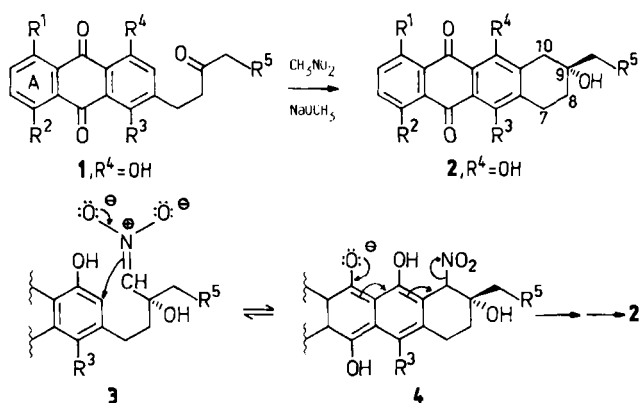
[10] 14, 250MHz-¹H-NMR (²H₂O): δ = 0.55 (s, 3H), 0.72 (s, 3H), 1.50 (quint., J = 5.8 Hz, 2H), 2.25 (m, 3H), 2.40 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.53 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.30 (t, J = 6.8 Hz, 2H), ABX 3.53 (J = 12 Hz, J_{HP} = 6 Hz, 2H), 3.86 (s, 1H), 4.10 (m, 2H), 6.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.43 (s, 1H).

[11] M. Okabe, T. Osawa, M. Tada, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 1899.

Einfache Anthracyclinon-Synthese durch Cyclisierung eines intermediären Hydroxynitronats**

Von Karsten Krohn* und Wahyudi Priyono

Durch die regioselektive Einführung funktionalisierter Seitenketten durch Marschalk-Reaktion oder Claisen-Umlagerung sind hydroxylierte Anthrachinone zu wertvollen Ausgangsmaterialien der Anthracyclinon-Synthese geworden^[2]. So können beispielsweise die Oxoalkyl-anthrachinone **1b-f** in über 50proz. Ausbeute aus industriell hergestelltem 1,4,5-Trihydroxy-9,10-anthrachinon bereitet werden^[3,4]. Das für den Ringschluß zu Anthracyclinen notwendige C-Atom wurde früher über Acylanion-Äquivalente wie Lithio-1,3-dithian^[3] oder Lithio-dichlormethan^[4] in mehrstufiger Reaktion eingeführt. Wir fanden jetzt in



	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	2, Ausb. [%]
a	H	H	OH	CH ₃	66
b	H	OH	OH	H	80
c	H	OH	OH	CH ₃	92
d	H	OCH ₃	OH	H	81
e	H	OCH ₃	OH	CH ₃	83
f	OH	H	H	H	81

* Prof. Dr. K. Krohn, Dr. W. Priyono
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität
Hagenring 30, D-3300 Braunschweig

** Synthetische Anthracyclinone, 30. Mitteilung. - 29. Mitteilung: [1].

der Kondensation der Ketone **1a-f** mit Nitromethan ein präparativ einfaches Eintopf-Verfahren zur Herstellung der Anthracyclinone **2a-f**.

Die Addition eines länger-kettigen Nitroalkan-Bausteins haben Sutherland et al.^[5] zur Synthese von 9-Desoxydaunomycinon genutzt. Nach unserer Methode wird bei der Einschlebung des C₁-Bausteins in die Ketone **1** auch die 9-OH-Gruppe der Anthracyclinone **2** eingeführt. Das Verfahren ist allgemein auf verschiedenen substituierte 1,4-Dihydroxy-anthrachinone anwendbar, wie die Beispiele **1b-e** belegen. Gleichermaßen gut cyclisieren Verbindungen ohne Hydroxygruppe an C-4 (Beispiel **1f**) zum neuen Anthracyclinon **2f**. Dagegen ist die Anwesenheit der phenolischen Hydroxygruppe an C-1 notwendig: Verbindungen vom Typ **1**, R¹ = R⁵ = H, R² = R³ = OH, R⁴ = H oder OCH₃, lassen sich nicht mit Nitromethan zu Tetracyclen umsetzen. Diese Befunde beleuchten zugleich den Mechanismus dieser bemerkenswerten Cyclisierungsreaktion. Nach unseren Vorstellungen stehen die Ketone **1** mit den Nitromethan-Addukten **3** im Gleichgewicht, die im Sinne der Pfeile unter *nucleophiler* Addition an die Chinone zu **4** cyclisieren. Dabei können tautomere Formen der Anthrachinone, in denen die chinoide Funktion in den äußeren Ring A verlagert ist, eine Rolle spielen^[6]. Im abschließenden Schritt stabilisiert sich das primäre Cyclisierungsprodukt **4** unter Eliminierung der Nitrogruppe und gleichzeitiger Redox-Vorgang unter Eliminierung von benzyliständigen Fluchtgruppen ist bei Anthrahydrochinonen gut belegt^[2, 7, 8].

Durch Hydroxylierung an C-7 erhält man aus **1b, c** und **1d, e** die racemischen Naturstoffe aus der Gruppe der Rhodomycinone bzw. Feudomycinone^[4b]; **1c** oder **1e** kann über die Eliminierung der tertiären Hydroxygruppe an C-9 in β -Rhodomycinone übergeführt werden^[9].

Arbeitsvorschrift

2: Eine Lösung von 92 mg (4 mmol) Natrium in 100 mL wasserfreiem Ethanol wurde mit 3 mL Nitromethan und 1 mmol **1**^[4, 10] versetzt und 24–48 h unter Rückfluß (N₂) bis zur vollständigen Umsetzung des Ausgangsmaterials gekocht (DC-Kontrolle). Die Lösung wurde nach Neutralisieren mit Essigsäure weitgehend eingengt, der Rückstand in ca. 50 mL Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, erneut eingengt und aus wenig Dichlormethan/Ether kristallisiert. **2f**: Fp = 183°C; IR: ν = 3400 (OH), 1675, 1662, 1621 (C=O); UV (CH₃OH): λ_{max} (lg ϵ) = 224 (4.20), 259 (4.11), 286 (3.85), 431 (3.66), 450 nm (3.62); ¹H-NMR (400 MHz): δ = 1.29 (s; 1H, 9_{ax}-OH), 1.45 (s; 3H, 9_{eq}-CH₃), 1.80 (ddd, $J(8_{ax}, 9_{eq})$ = 13.4 Hz, $J(8_{ax}, 7_{ax})$ = 10.5 Hz, $J(8_{ax}, 7_{eq})$ = 6.0 Hz; 1H, 8_{ax}-H), 1.95 (dddd, $J(8_{eq}, 9_{ax})$ = 13.4 Hz, $J(8_{eq}, 7_{ax})$ = 6.5 Hz, $J(8_{eq}, 7_{eq})$ = 4.5 Hz, $J(8_{eq}, 10_{eq})$ = 2.0 Hz; 1H, 8_{eq}-H), 2.77 (d, $J(10_{ax}, 9_{eq})$ = 18.5 Hz; 1H, 10_{ax}-H), 2.90 (ddd, $J(7_{eq}, 8_{ax})$ = 18.5 Hz, $J(7_{eq}, 8_{eq})$ = 10.5 Hz, $J(7_{eq}, 8_{eq})$ = 4.5 Hz; 1H, 7_{eq}-H), 2.95 (dd, $J(10_{eq}, 8_{ax})$ = 18.5 Hz, $J(10_{eq}, 8_{eq})$ = 2.0 Hz; 1H, 10_{eq}-H), 1.16 (ddd, $J(7_{ax}, 8_{ax})$ = 18.5 Hz, $J(7_{ax}, 8_{ax})$ = 10.5 Hz, $J(7_{ax}, 8_{eq})$ = 6.5 Hz; 1H, 7_{ax}-H), 7.28 (dd, $J(2, 3)$ = 8.3 Hz, $J(2, 4)$ = 1.0 Hz; 1H, 2-H), 7.63 (s; 1H, 6-H), 7.66 (t; 1H, 3-H), 7.28 (dd, $J(4, 3)$ = 7.1 Hz, $J(4, 2)$ = 1.0 Hz; 1H, 4-H), 12.15 und 12.48 (je s; je 1H, je OH); MS (180°C): m/z 324 (70%, M⁺), 306 (55, M⁺ - H₂O), 296 (100, M⁺ - CO), 291 (49, M⁺ - CH₃ - H₂O), 281 (83), 266 (61).

Eingegangen am 28. November 1985 [Z 1558]

[1] K. Krohn, K. Tolkiehn, V. Lehne, H. W. Schmalle, H.-F. Grützmacher, *Liebigs Ann. Chem.* 1985, 1311.

[2] Übersicht: K. Krohn, *Angew. Chem.*, im Druck.

[3] K. Krohn, B. Behnke, *Chem. Ber.* 113 (1980) 2994.

[4] a) K. Krohn, B. Behnke, *Liebigs Ann. Chem.* 1983, 1818; b) K. Krohn, W. Priyono, *Tetrahedron* 40 (1984) 4609.

[5] A. E. Ashcroft, D. T. Davies, J. K. Sutherland, *Tetrahedron* 40 (1984) 4579.

[6] K. Krohn, W. Baltus, *Synthesis*, im Druck.

[7] C. Marschall, F. Koenig, N. Orousoff, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3 (1936) 1545.

[8] K. Bredereck, S. A. Metwally, *Liebigs Ann. Chem.* 1974, 1536.

[9] A. S. Kende, Y.-G. Tsay, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 140.

[10] Das Keton **1f** wurde in Analogie zu bekannten Verfahren [4] aus Alco-Emodin bereitet: K. Krohn, J. Köhle, unveröffentlicht.

[Cp(CO)₂Mo{NR*[Rh(norbornadien)]-CH(pyridyl)}], ein Rhodium-Komplex mit einem asymmetrischen Molybdänatom im Chelatgerüst**

Von Henri Brunner*, Joachim Wachter, Johann Schmidbauer, George M. Sheldrick und Peter G. Jones

In der enantioselektiven Katalyse werden meist optisch aktive Chelatliganden eingesetzt, die über P- oder N-Atome koordinieren^[1]. In manchen dieser Liganden sind die P-Atome die Chiralitätszentren; meistens befindet sich die induzierende Chiralität jedoch im Chelatgerüst, in der Regel als asymmetrische C-Atome, gelegentlich aber auch als axiale und planare Chiralitätselemente. Wir berichten nun über Stickstoff-Chelatliganden und ihre Rhodium-Komplexe, die neben asymmetrischen C- und N-Atomen erstmals chirale Übergangsmetallatome im Chelatgerüst enthalten.

Bei der Reaktion des Molybdän-Komplexes **1** mit Na-Amalgam (20°C, 2 h, Tetrahydrofuran) entsteht Komplex **3**, der auch bei der Umsetzung von **1** mit LiCH₃ beobachtet worden war^[2, 3], in 46% Ausbeute. **3** hat vier Chiralitätszentren. Eines ist bereits in R* [(R)-1-Phenylethyl] enthalten, die anderen drei, an Mo, N und C des Dreirings, werden bei der Reaktion gebildet. Damit sind acht Stereoisomere möglich, von denen jedoch nur vier ¹H-NMR-spektroskopisch nachgewiesen und zwei rein isoliert werden konnten.

Unabhängig davon, ob man von den reinen Diastereomeren **1a** und **1b** oder von einer **1a/1b**-Mischung ausgeht, erhält man stets ein 55:45-Gemisch zweier Produkte mit unterschiedlichen ¹H-NMR-Spektren, die sich chromatographisch trennen lassen. Die erste rote Zone der Chromatographie an Merck-Lobar-Säulen^[4] enthält die Komplexe **3a/3b**, die zweite rote Zone die Komplexe **3c/3d**.

Die Isomere **3a** und **3b** wandeln sich bei Raumtemperatur in Lösung rasch ineinander um, kenntlich an der Breite der ¹H-NMR-Signale. Bei 100°C beobachtet man das Hochtemperaturgrenzspektrum für das **3a/3b**-Gemisch und bei -70°C das Tieftemperaturgrenzspektrum mit getrennten Signalen für **3a** und **3b** im Intensitätsverhältnis 96:4^[5]. Entsprechend verhält sich das Isomerenpaar **3c/3d** (bei -70°C 90:10)^[5].

Aus Ether/Pentan-Lösungen von **3a/3b** bzw. **3c/3d** erhält man bei -20°C Einkristalle von **3a** bzw. **3c**, deren absolute Konfiguration röntgenographisch ermittelt wurde^[6, 7] (Abb. 1 und 2). In beiden Verbindungen befinden sich die Substituenten Cp an Mo, H an N und Pyridyl an C auf derselben Seite des Dreirings; das NH-Proton bildet eine Wasserstoffbrücke zum Pyridin-N. Die Konfigurationen der Chiralitätszentren im Dreiring sind S_{Mo}S_NS_C in **3a** und R_{Mo}R_NR_C in **3c**^[11].

Damit ergibt sich folgendes Bild: Bei der Reduktion von **1** nimmt das Kation zwei Elektronen auf. Es entsteht die anionische Zwischenstufe **2a**, in der die Mo-N(pyridyl)-Bindung gelöst ist. Die Chiralität des Mo-Atoms verschwindet, und **1a** und **1b** ergeben trotz entgegenge-

[*] Prof. Dr. H. Brunner, Dr. J. Wachter, Dipl.-Chem. J. Schmidbauer, Institut für Anorganische Chemie der Universität, Universitätsstraße 31, D-8400 Regensburg.

Prof. G. M. Sheldrick, Priv.-Doz. P. G. Jones, Institut für Anorganische Chemie der Universität, Tammannstraße 4, D-3400 Göttingen.

[**] Optisch aktive Übergangsmetall-Komplexe, 90. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der BASF AG gefördert. - 89. Mitteilung: I. Bernal, G. M. Reisner, H. Brunner, G. Riepl, *Inorg. Chim. Acta* 103 (1985) 179.