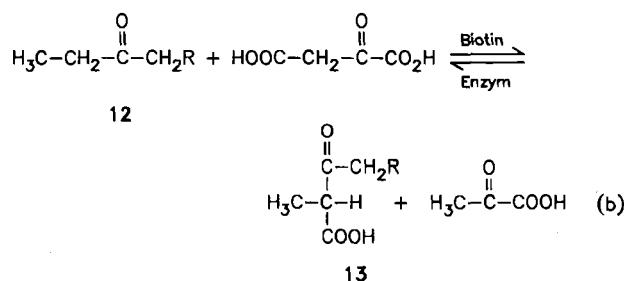


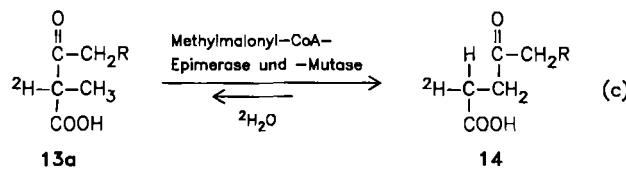
Während **11** gegenüber Methylmalonyl-CoA-pyruvat-Carboxylase (Transcarboxylase) inert ist, wird **12** nach Gleichung (b) glatt umgesetzt. (Die enzymatische Carboxylierung von **12** kam insofern nicht unerwartet, als die analoge Carboxylierung von Acetyl-carba(dethia)-CoA schon bekannt ist<sup>[7]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



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

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 p<sup>2</sup>H 7.1 beträgt 140 min und ist damit kürzer als die für einen Methylmalonsäure-thioester<sup>[9]</sup>. Die Epimerisierung von **13** zu **13a** wird von Methylmalonyl-CoA-Epimerase beschleunigt.

**13a** ist ein ausgezeichnetes Substrat für die Coenzym-B<sub>12</sub>-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<sup>[10]</sup>. 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<sub>M</sub> = 13.6 × 10<sup>-5</sup> M bzw. K<sub>M</sub> = 2.5 × 10<sup>-5</sup> M bestimmt. Die Konstante für **14** ist etwas höher (das heißt die Affinität für das Analogon ist etwas geringer), während die maximale Reaktionsgeschwindigkeit (V<sub>max</sub>) praktisch gleich ist.

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

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

[1] Neuere Übersicht: J. Rétey in D. Dolphin (Hrsg.): *B<sub>12</sub>*, Vol. 2, Wiley, New York 1982, S. 357.

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

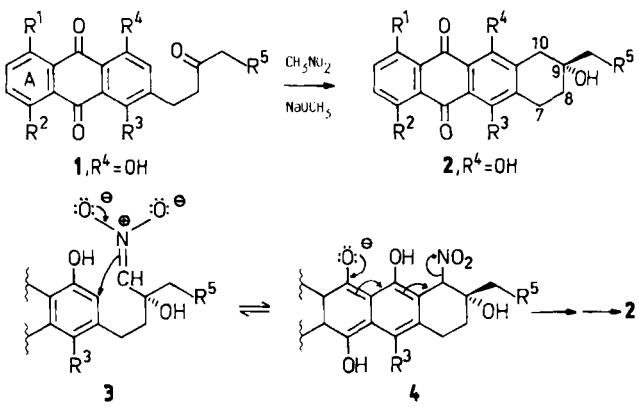
[3] 7, 250MHz-<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O): δ = 0.78 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.90 (t, J = 7.9 Hz, 3H), 1.63 (quint., J = 7.7 Hz, 2H), 2.4 (m, 6H), 3.05 (t, J = 7.7 Hz, 2H), AB 3.36 (J = 12 Hz, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.86 (s, 1H).

- [4] **8**, 250MHz-<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O): 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-<sup>31</sup>P-NMR (D<sub>2</sub>O, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ext.): δ = 6.62 (s).
- [5] J. G. Moffatt, H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.* 83 (1961) 649, 663.
- [6] **12**, 250MHz-<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O): 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<sub>HP</sub> = 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-<sup>31</sup>P-NMR (D<sub>2</sub>O, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ext.): δ = -7.89 (m), 2.7 (s). - **11**, 250MHz-<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O): δ = 6.23 (d, J = 5.8 Hz, 1H), sonst wie bei **12**, 121.49MHz-<sup>31</sup>P-NMR (D<sub>2</sub>O): 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-<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O): 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), unausgelöstes 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-<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O): 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<sub>HP</sub> = 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<sup>[2]</sup>. So können beispielsweise die Oxoalkyl-anthrachinone **1b-f** in über 50proz. Ausbeute aus industriell hergestelltem 1,4,5-Trihydroxy-9,10-anthrachinon bereitet werden<sup>[3,4]</sup>. Das für den Ringschluß zu Anthracyclinonen notwendige C-Atom wurde früher über Acylanion-Äquivalente wie Lithio-1,3-dithian<sup>[3]</sup> oder Lithio-dichlormethan<sup>[4]</sup> in mehrstufiger Reaktion eingeführt. Wir fanden jetzt in



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	2, Ausb. [%]
a	H	OH	CH <sub>3</sub>	66
b	H	OH	H	80
c	H	OH	CH <sub>3</sub>	92
d	H	OCH <sub>3</sub>	H	81
e	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	83
f	OH	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-Versfahren zur Herstellung der Anthracyclinone **2a-f**.

Die Addition eines längerkettigen Nitroalkan-Bausteins haben Sutherland et al.<sup>[5]</sup> zur Synthese von 9-Desoxydau-nomycinon genutzt. Nach unserer Methode wird bei der Einschiebung des C<sub>1</sub>-Bausteins in die Ketone **1** auch die 9-OH-Gruppe der Anthracyclinone **2** eingeführt. Das Verfahren ist allgemein auf verschiedene 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 Anthracyclon **2f**. Dagegen ist die Anwesenheit der phenolischen Hydroxygruppe an C-1 notwendig: Verbindungen vom Typ **1**, R<sup>1</sup>=R<sup>5</sup>=H, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=OH, R<sup>4</sup>=H oder OCH<sub>3</sub>, 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 *nucleophilic* 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<sup>[6]</sup>. Im abschließenden Schritt stabilisiert sich das primäre Cyclisierungsprodukt **4** unter Eliminierung der Nitrogruppe und gleichzeitiger Reoxidation zu den Produkten **2**. Dieser intramolekulare Redox-Vorgang unter Eliminierung von benzylständigen Fluchtgruppen ist bei Anthrahydrochinonen gut belegt<sup>[2,7,8]</sup>.

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

### Arbeitsvorschrift

2: Eine Lösung von 92 mg (4 mmol) Natrium in 100 mL wasserfreiem Ethanol wurde mit 3 mL Nitromethan und 1 mmol **1**<sup>[4,10]</sup> versetzt und 24–48 h unter Rückfluß (N<sub>2</sub>) bis zur vollständigen Umsetzung des Ausgangsmaterials gekocht (DC-Kontrolle). Die Lösung wurde nach Neutralisieren mit Essigsäure weitgehend eingeeignet, der Rückstand in ca. 50 mL Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, erneut eingeeignet und aus wenig Dichlormethan/Ether kristallisiert. **2f**: Fp = 183°C; IR:  $\tilde{\nu}$  = 3400 (OH), 1675, 1662, 1621 (C=O); UV (CH<sub>3</sub>OH):  $\lambda_{\text{max}}$  (lgε) = 224 (4.20), 259 (4.11), 286 (3.85), 431 (3.66), 450 nm (3.62); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz): δ = 1.29 (s; 1H, 9<sub>ax</sub>-OH), 1.45 (s; 3H, 9<sub>eq</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.80 (ddd, J(8<sub>ax,eq</sub>) = 13.4 Hz, J(8<sub>ax</sub>, 7<sub>ax</sub>) = 10.5 Hz, J(8<sub>ax</sub>, 7<sub>eq</sub>) = 6.0 Hz; 1H, 8<sub>ax</sub>-H), 1.95 (ddd, J(8<sub>eq,ax</sub>) = 13.4 Hz, J(8<sub>eq</sub>, 7<sub>ax</sub>) = 6.5 Hz, J(8<sub>eq</sub>, 7<sub>eq</sub>) = 4.5 Hz, J(8<sub>eq</sub>, 10<sub>eq</sub>) = 2.0 Hz; 1H, 8<sub>eq</sub>-H), 2.77 (d, J(10<sub>ax,eq</sub>) = 18.5 Hz; 1H, 10<sub>ax</sub>-H), 2.90 (ddd, J(7<sub>eq,ax</sub>) = 18.5 Hz, J(7<sub>eq</sub>, 8<sub>ax</sub>) = 10.5 Hz, J(7<sub>eq</sub>, 8<sub>eq</sub>) = 4.5 Hz; 1H, 7<sub>eq</sub>-H), 2.95 (dd, J(10<sub>eq,ax</sub>) = 18.5 Hz, J(10<sub>eq</sub>, 8<sub>eq</sub>) = 2.0 Hz; 1H, 10<sub>eq</sub>-H), 1.16 (ddd, J(7<sub>ax,eq</sub>) = 18.5 Hz, J(7<sub>ax</sub>, 8<sub>ax</sub>) = 10.5 Hz, J(7<sub>ax</sub>, 8<sub>eq</sub>) = 6.5 Hz; 1H, 7<sub>ax</sub>-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<sup>+</sup>), 306 (55%, M<sup>+</sup> – H<sub>2</sub>O), 296 (100%, M<sup>+</sup> – CO), 291 (49%, M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub> – H<sub>2</sub>O), 281 (83%), 266 (61%).

Eingegangen am 28. November 1985 [Z 1558]

- [1] K. Krohn, K. Tolkihn, 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. Marschalk, F. Koenig, N. Ourousoff, *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 Aloë-Emodin bereitet: K. Krohn, J. Köhle, unveröffentlicht.

### [Cp(CO)<sub>2</sub>Mo{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<sup>[1]</sup>. 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 LiCH<sub>3</sub> beobachtet worden war<sup>[2,3]</sup>, 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 <sup>1</sup>H-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 <sup>1</sup>H-NMR-Spektren, die sich chromatographisch trennen lassen. Die erste rote Zone der Chromatographie an Merck-Lobar-Säulen<sup>[4]</sup> 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 <sup>1</sup>H-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<sup>[5]</sup>. Entsprechend verhält sich das Isomerenpaar **3c/3d** (bei -70°C 90:10)<sup>[5]</sup>.

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<sup>[6,7]</sup> (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<sub>Mo</sub>S<sub>N</sub>S<sub>C</sub> in **3a** und R<sub>Mo</sub>R<sub>N</sub>R<sub>C</sub> in **3c**<sup>[11]</sup>.

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 entgegengesetzter

[\*] 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 aktiver 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.