

Antibiotikamodelle, 2¹⁾

Der Ring A des Daunomycinons – Stereospezifische Synthese von Derivaten des (1*S*,3*S*)-1-Acetyl-4-cyclohexen-1,3-diols aus Chinasäure

Ingolf Dyong^{a*}, Rolf Hermann^a und Rainer Mattes^b

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster^a,
Orléans-Ring 23, D-4400 Münster, sowie

Anorganisch-Chemisches Institut der Universität Münster^b,
Gievenbecker Weg 9, D-4400 Münster

Eingegangen am 21. September 1979

Aus Chinasäure (4) wurden stereospezifische Synthesen der geschützten Ringe A (17 bzw. 25) von 7-Epidaunomycinon und Daunomycinon entwickelt. Die Konfiguration der Zwischenstufe 10 wurde durch Röntgenstrukturanalyse bestätigt.

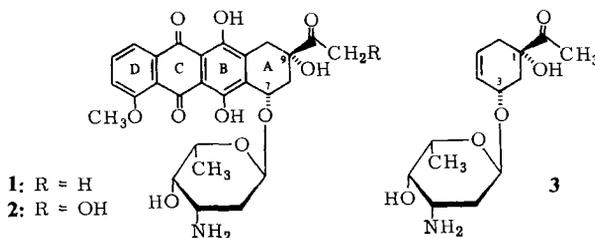
Antibiotic Models, 2¹⁾

The Ring A of Daunomycinone – Stereospecific Synthesis of Derivatives of (1*S*,3*S*)-1-Acetyl-4-cyclohexene-1,3-diol from Quinic Acid

Starting with quinic acid (4) stereospecific syntheses of the protected rings A (17 and 25, resp.) of 7-epidaunomycinone and of daunomycinone were developed. The configuration of the intermediate 10 was established by x-ray structure analysis.

A) Zusammenhänge und Problemstellung

Unter den Anthracyclinen²⁾ aus *Streptomyces*-Arten, den Glycosiden verschieden substituierter 7,8,9,10-Tetrahydro-5,12-tetracenchinone, haben mehrere Vertreter u. a. Daunomycin (1) und Adriamycin (2) Bedeutung als Cytostatika gefunden und werden trotz ihrer Nebenwirkungen auch klinisch insbesondere bei akuter Leukämie eingesetzt³⁾.



Daunomycin (1) wurde 1963 aus *Str. peucetius*⁴⁾ und *Str. coeruleorubidus*⁵⁾ isoliert. Seine Konstitution und die absolute Konfiguration wurden 1968 von Arcamone und Mitarbb.^{6,7)} aufgeklärt.

Der Wirkungsmechanismus dieser Matrizeninaktivatoren ist weitgehend bekannt^{3,8-10}; durch Komplexbildung mit DNA wird die RNA-Biosynthese auf der Stufe der DNA-abhängigen RNA-Polymerasereaktion im Transkriptionsschritt gehemmt.

Bei dieser Komplexbildung von DNA durch **1** diskutiert man mehrere Bindungstypen⁸): 1) eine elektrostatische Beziehung zwischen der protonierten Aminogruppe der Kohlenhydrat-Komponente (Daunosamin: 3-Amino-2,3,6-tridesoxy-L-*lyxo*-hexose) und einem Phosphat-Anion, 2) eine H-Brücke (wahrscheinlich) zwischen 9-OH im Aglycon von **1** mit einem weiteren Phosphatrest der DNA, und 3) hydrophobe (van der Waals-) Wechselwirkungen (Nebervalenzkräfte) durch sogenannte Intercalation¹¹), d. h. Einschiebung des planaren Chromophors zwischen benachbarte Purin-Pyrimidin-Basenpaare¹²).

Die Daten aus einer Röntgenstrukturanalyse durch *Pigram, Fuller und Hamilton*¹³) sind mit mehreren Arten von DNA-Daunomycin-Komplexen vereinbar. Die besten Übereinstimmungen betreffen 1) eine Komplexbildung ohne Intercalation („external binding“) mit einer Enttwistung der DNA-Helix von $\Phi = 40^\circ$ pro komplexierendem Molekül und 2) einen Intercalationskomplex mit einer Enttwistung von 12° . Andererseits folgt rechnerisch aus dem Verhältnis v_c gebundener Daunomycin-Moleküle pro Nucleotid am S_{20} -Cosedimentationspunkt der beiden replikativen Formen von DNA (Supercoil und geschnittene DNA) eine Enttwistung Φ von nur 5.2° ¹⁴). Dies würde bedeuten, daß nur 44% aller komplexierenden Daunomycin-Moleküle auch intercalieren, während 56% andersartig an DNA gebunden sind (Gleichgewicht zwischen „out side bound“ und „intercalated states“¹²).

Falls diese Hypothese zutrifft, dann könnten Anthracyclin-Modelle vom Typ **3** mit DNA komplexieren, die alle strukturellen, konfigurativen und konformativen Parameter der nativen Moleküle mit Ausnahme des intercalierenden Teils enthalten (Ringe B – D im Aglycon von **1**).

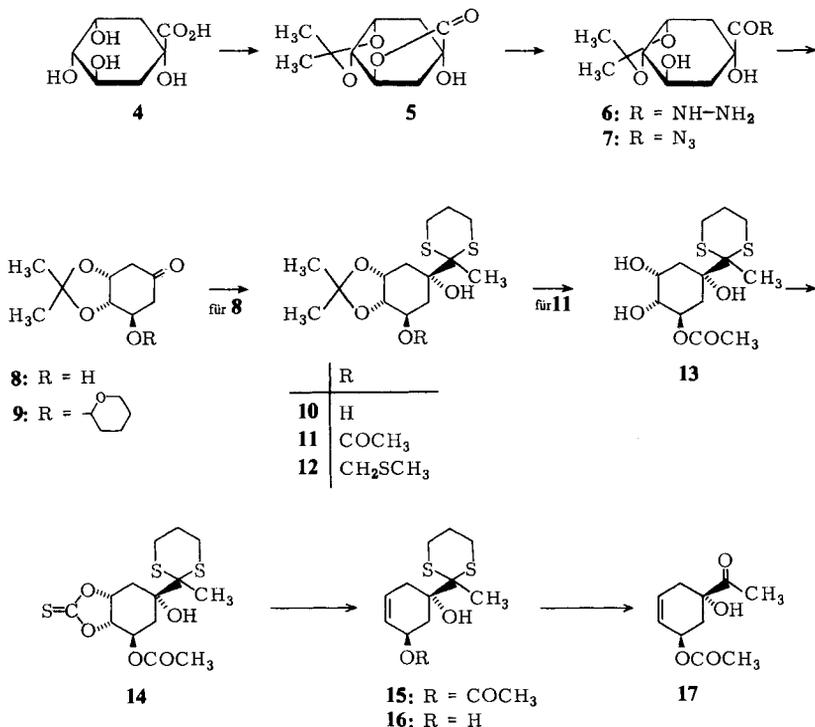
*Henry*¹⁵) hat kürzlich die Änderungen ΔT_m („temperature of melting“) einer Reihe von DNA-Komplexen mit Daunomycin-Modellen bestimmt. Die geringen Werte ($\leq 10^\circ\text{C}$) relativ zu ΔT_m (17.8°C) für den Komplex von DNA mit Adriamycin (**2**) lassen u. E. nur begrenzte Schlüsse auf einen Zusammenhang zwischen Intercalation und Komplexstabilität zu, da meist mehrere Parameter gleichzeitig verändert wurden (funktionelle Gruppen, Dimension des Chromophors, Struktur des Glycons¹⁶).

Obwohl die derzeitigen Kenntnisse über den Wirkungsmechanismus der Anthracycline keinen Zweifel an der grundsätzlichen Bedeutung des Intercalationsfaktors zulassen, fehlen eindeutige Aussagen über die genannten Zusammenhänge. Diese könnten durch L-Daunosaminide gewonnen werden, die als Aglyca die Ringe A der verschiedenen Anthracycline enthalten.

Wir haben die Synthese solcher Aglyca nach verschiedenen Strategien begonnen und sowohl mit chiralen als auch achiralen Ausgangsprodukten gearbeitet. – In der vorliegenden Mitteilung wird über die stereospezifische Synthese des geschützten Ringes A (**26**) des Daunomycinons aus einem chiralen Edukt berichtet.

B) Synthese von (1*S*,3*R*)-3-Acetoxy-1-acetyl-4-cyclohexen-1-ol (17) (Ring A des 7-Epidaunomycinons)

Als chirales Ausgangsprodukt wurde das aus Chinasäure (**4**) nach *H. O. L. Fischer* und *Dangschat* über das Lacton **5**, Hydrazid **6** und Azid **7** erhältliche (3*R*,4*S*,5*R*)-3-Hydroxy-4,5-(isopropylidendioxy)cyclohexanon (**8**)¹⁷) eingesetzt. Die gleichzeitige Einführung der Acetyl-Seitenkette und der tertiären OH-Gruppe an C-1 von **8** sollte durch



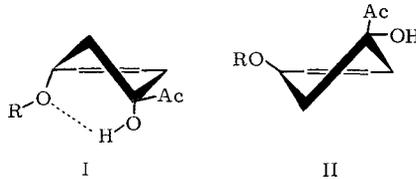
nucleophile Acylierung nach Seebach¹⁸⁾ mit 2-Lithio-2-methyl-1,3-dithian möglich sein. Wir glaubten zunächst, 3-OH in **8** vor der Acylierung alkalistabil schützen zu müssen, um eine möglichst vollständige Reaktion zu erreichen¹⁹⁾. **8** wurde daher mit 3,4-Dihydro-2*H*-pyran/H⁺ in Dioxan zum 3-*O*-Tetrahydropyranyl-Derivat **9** umgesetzt, das jedoch mit 2-Lithio-2-methyl-1,3-dithian nicht oder nur unter Zersetzung reagierte. Verzichtet man dagegen auf den Schutz von 3-OH in **8**, dann erhält man nach Zugabe von drei Äquiv. der 2-Lithio-Verbindung in Tetrahydrofuran (1*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4,5-(Isopropylidendioxy)-1-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)-1,3-cyclohexandiol (**10**) mit einer mittleren Ausbeute von 38%. In **9** sind offenbar beide Seiten des Carbocyclus durch die voluminösen und *transoid* orientierten Substituenten so stark abgeschirmt, daß das Nucleophil nicht mehr an C-1 angreifen kann. Dagegen läßt die erfolgreiche Umsetzung von **8** vermuten, daß das Dithian-Anion ausschließlich die jetzt weniger abgeschirmte „Oberseite“ angegriffen hat, daß die Reaktion also stereospezifisch unter Bildung der gesuchten *R*-Konfiguration an C-1 verlaufen ist.

Im IR-Spektrum von **10** tritt keine CarbonylabSORption mehr auf. Stattdessen zeigt es die für Dithiane charakteristische scharfe Bande mittlerer Intensität bei 910 cm⁻¹. Im 100-MHz-¹H-NMR-Spektrum werden die Signale einer tertiären OH-Gruppe bei δ = 3.34 und die einer sekundären bei δ = 3.26 durch H/D-Austausch gelöscht. Im Massenspektrum (M⁺ *m/e* = 320) führt die Abspaltung des 2-Methyl-1,3-dithian-Ions zum Basisfragment mit *m/e* = 133. Die radikalische Abspaltung der Seitenkette aus M⁺ liefert das Ion des Carbocyclus (*m/e* = 187), aus dem u. a. Wasser und Aceton + Wasser abgespalten werden. Die Konstitution **10** ist damit gesichert.

Hinweise auf die Konfiguration an C-1 von **10** liefert eine IR-Verdünnungsanalyse: die relativen Intensitäten der OH-Banden bei 3530 und 3480 cm^{-1} bleiben konstant, ohne daß in hoher Verdünnung ($< 5 \cdot 10^{-3}\text{ M}$) eine weitere Streckschwingung bei kleinerer Wellenzahl auftritt. **10** sollte also $1R,3R$ -Konfiguration mit *transoid* orientierten OH-Gruppen an C-1 und C-3 besitzen (die *R*-Konfiguration an C-3 folgt aus der bekannten Konfiguration von Chinasäure (**4**)). – Den endgültigen Konfigurationsbeweis liefert die Röntgenstrukturanalyse von **10** (s. Abschnitt C).

Für die weitere Synthese ist die Blockierung von 3-OH in **10** unumgänglich. Mit Acetanhydrid/Pyridin (1:2) entsteht das 3-*O*-Acetyl-Derivat **11**, aus dem sich die *O*-Isopropylidengruppe mit 20proz. Essigsäure bei 60°C selektiv zum Triol **13** abspalten läßt. Die Glycolgruppierung in **13** ist ein geeigneter Funktionstyp, um eine Doppelbindung in die 4,5-Stellung des Carbocyclus einzuführen.

Durch diese Olefinierung soll der Ring A nach Inversion an C-3 in die Halbsesselkonformation I gebracht werden. Diese Konformation ist durch eine intramolekulare H-Brücke stabilisiert und liegt wegen des ankondensierten Aromaten auch im Daunomycinon vor (Beweis durch Röntgenstrukturanalyse²⁰).



(Die alternative Konformation II wird für einen modifizierten Intercalationskomplex diskutiert¹⁵), die einer schon früher postulierten H-Brücke zwischen 9-OH in **1** und **2** und einem Phosphatrest besser entspricht⁸.)

Zur Einführung der 4,5-ständigen Doppelbindung wird **13** mit 1,1'-Thiocarbonylbis(imidazol) in Tetrahydrofuran zum 4,5-Thionocarbonat **14** umgesetzt. Dessen Erhitzen in Trimethylphosphit (*Corey-Winter-Olefinierung*²¹) führt zum kristallinen Cyclohexen-Derivat **15**. Im IR-Spektrum von **14** tritt eine starke Bande bei 1225 cm^{-1} auf, die für Kohlensäure-Derivate vom Typ $-\text{O}-\text{CS}-\text{O}-$ charakteristisch und im Olefin **15** durch die Alkenyl-Valenzschwingung bei 1650 cm^{-1} ersetzt ist.

Versuche, schon im 4,5-*O*-Isopropyliden-Derivat **10** den Dithianrest abzuspalten, schlugen fehl. Alle der zahlreichen Literaturmethoden führten zu vollständiger Zersetzung. Ist dagegen 3-OH wie in **15** als Acetat geschützt, dann verläuft die „neutrale Quecksilber-Hydrolyse“¹⁸) mit Quecksilberchlorid/Quecksilberoxid in Methanol/Wasser (9:1) problemlos und liefert das 3-*O*-Acetyl-Derivat **17** des Ringes A von 7-Epi-daunomycinon mit ca. 60% ($[\alpha]_{\text{D}} = +57^\circ$ (in Methanol)).

C) Röntgenstrukturanalyse von **10**

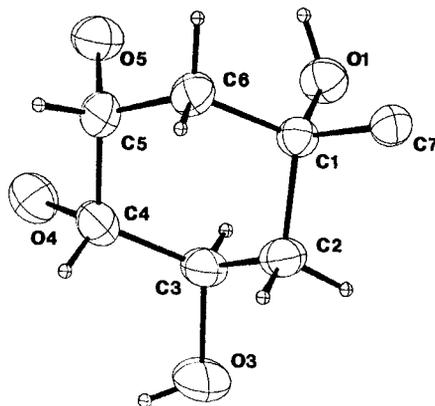
Die Intensitäten von 1947 Reflexen wurden mittels eines $\text{P}2_1$ -Vierkreisdiffraktometers (ω -scan, $2\vartheta_{\text{max}} = 54^\circ$) bei Raumtemperatur an einem Einkristall der ungefähren Größe $0.4 \times 0.2 \times 0.2\text{ mm}$ gemessen. Die Lösung der Struktur erfolgte mit „direkten Methoden“. Zur Verfeinerung der 277 Parameter (anisotrope Temperaturfaktoren für alle Nicht-H-Atome, isotrope Temperaturfaktoren für die H-Atome) dienten 1817 unabhängige Reflexe mit $F_o \geq 3.96(F_c)$. Abschließende *R*-Werte: $R = 0.029$, $R' = 0.036$. Alle Rechnungen wurden mit dem Programmsystem Syntex E-XTL durchgeführt.

10 kristallisiert in der orthorhombischen Raumgruppe $P2_12_12_1$ mit den Gitterkonstanten $a = 18.607(7)$, $b = 12.852(4)$, $c = 6.445(3)$ Å und $Z = 4$.

Tab. 1. Torsionswinkel und Abweichung der C-Atome von der mittleren Ebene durch C-1 bis C-6 des Carbocyclus von (1*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4,5-(Isopropylidendioxy)-1-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)-1,3-cyclohexandiol (**10**)

Torsionswinkel [°]		Abweichung [Å]	
O4 – C4 ··· C5 – O5	34.0	C1	+0.28
H41 – C4 ··· C5 – H51	32.5	C2	–0.32
H31 – C3 ··· C2 – H21	178.4	C3	+0.22
H51 – C5 ··· C6 – H62	41.7	C4	–0.12
		C5	+0.10
		C6	–0.17

Aus den Abständen der C-Atome von ihrer mittleren Ebene (+0.28 bis –0.32 Å) folgt, daß der Sechsring von **10** eine nur schwach verzerrte Sesselkonformation einnimmt, wobei C-4 und C-5 wegen der Verbrückung durch den Isopropylidendioxyrest am stärksten vom regulären Sessel abweichen.



CB 320/79.1

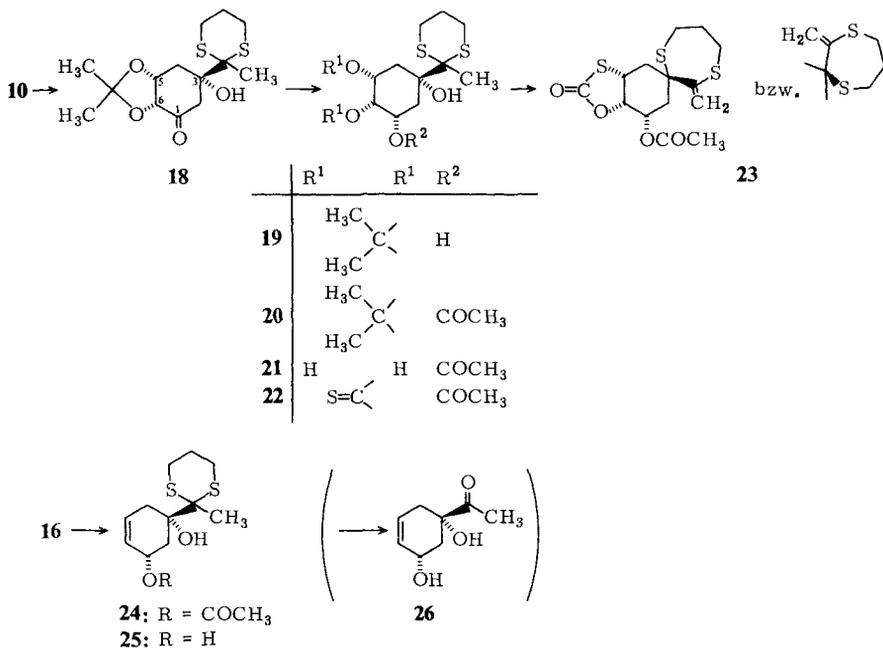
Abb. 1. Schwingungsellipsoide und Atomanordnungen des Carbocyclus von **10**

Der ORTEP-Plot (Abb. 1) des Carbocyclus von **10** zeigt die erwartete 1*R*,3*R*-Konfiguration mit *transoider* Anordnung von 1- und 3-OH. 1-OH ist axial und 3-OH äquatorial orientiert. – Damit sind die Folgerungen aus dem Verhalten von **8** bzw. **9** bei der „Acylierung“ mit 2-Lithio-2-methyl-1,3-dithian und aus der IR-Verdünnungsanalyse von **10** bestätigt, d. h. **10** besitzt die richtige Konfiguration an C-1.

D) Synthese von (1*S*,3*S*)-1-(2-Methyl-1,3-dithian-2-yl)-4-cyclohexen-1,3-diol (**25**) (geschützter Ring A des Daunomycinons)

Für die Inversion an C-3 hielten wir zunächst eine Oxidations-Reduktions-Sequenz für mehr erfolgversprechend als eine direkte Substitution nach S_N2 : ein Nucleophil

müßte in **10** oder **11** den Carbocyclus von der Seite angreifen, die durch die *endo*-Methylgruppe des 4,5-Isopropylidendioxy-Restes überlagert ist (der Cyclohexanring in **10** besitzt eine nur schwach verzerrte Sesselkonformation mit einem Torsionswinkel $\Phi_{2-H_{ax},3-H_{ax}}$ von fast 180° (Tab. 1)).



Die Oxidation von 3-OH in **10** zum Hydroxy-keton **18** schien der kritischste Schritt der Gesamtsynthese zu sein, da Oxidationen in Gegenwart des 1,3-Dithiansystems wegen der leichten Überführbarkeit des Thioacetal-Schwefels in Sulfoxide und Sulfone angeblich nicht möglich sind¹⁸⁾. Wir fanden, daß dies nicht gilt, wenn man **10** mit Dimethylsulfoxid oxidiert. Die Variante von *Albright* und *Goldman*²²⁾ (Dimethylsulfoxid/Acetanhydrid) ist besonders für die Oxidation sterisch gehinderter Alkohole geeignet, aber als Nebenprodukt beobachtet man häufig den Methylthiomethylether des eingesetzten Alkohols. Bei **10** führt diese Nebenreaktion zum Hauptprodukt **12** (50%), während das gesuchte β -Hydroxy-keton **18** nur zu 25% erhalten wird. Dagegen läßt sich durch *Pfitzner-Moffatt*-Oxidation²³⁾ (Dimethylsulfoxid/kat. Phosphorsäure in Essigester in Gegenwart von Cyclohexylcarbodiimid) die Bildung des Ethers **12** fast vollständig unterdrücken. **18** wird so mit 67% Ausb. erhalten²⁴⁾.

Um **18** hoch stereoselektiv zum *cis*-Diol **19** reduzieren zu können, glaubten wir, ein möglichst raumbeanspruchendes komplexes Hydrid verwenden zu müssen, um die Bildung eines Alkoxy-metallhydrid-Komplexes²⁵⁾ mit 1-O in **18** zu vermeiden, da ein intramolekularer Hydrid-Transfer unter Retention wieder zum *trans*-Diol **10** führen würde.

Der Abschirmungseffekt der 4,5-Isopropylidendioxy-Gruppe in **18** ist aber offenbar so groß, daß schon Lithiumaluminiumhydrid (ca. 2.5 Moläquivv.) in Tetrahydrofuran fast quantitativ und stereospezifisch zum kristallinen *cis*-Diol **19** führt (Ausb. 90%;

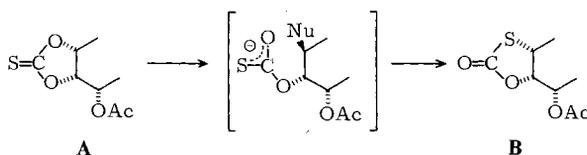
Schmp. 131–133 °C, $[\alpha]_D = -18.2^\circ$ (in Methanol); **10**: Schmp. 153–154 °C, $[\alpha]_D = -40.1^\circ$ (in Methanol)). Im IR-Spektrum von **19** sind die OH-Valenzschwingungen im Vergleich zu **10** stark längerwellig verschoben ($\nu_{OH} = 3455$ und 3365 cm^{-1} ; **10**: 3530 und 3480 cm^{-1}), wobei die längerwellige Bande breit ist. Das Massenspektrum ist eng verwandt mit dem von **10** und zeigt bei vergleichbaren relativen Intensitäten dieselben Schlüsselfragmente mit $m/e = 320, 187, 169, 133$ (Basispeak) und 111 .

Aus dem 3-*O*-Acetyl-Derivat **20** von **19** wird der Isopropylidenrest wie bei **11** → **13** selektiv abgespalten (98%) und **21** mit 1,1'-Thiocarbonylbis(imidazol) zum Thionocarbonat **22** umgesetzt. Dieses sollte analog **14** → **15** durch *Corey-Winter-Olefinierung* zum Allylacetat **24** umgesetzt werden.

Das Verhalten des Thionocarbonats **22** mit axialer Acetoxygruppe an C-3 ist jedoch völlig verschieden von dem des 3-Epimeren **14**. **14** (mit *trans*-Anordnung der Substituenten an C-3 und C-4/C-5) führte problemlos zum Olefin **15** (60%). Dagegen ist **22** (mit *cis*-Substituenten an C-3 bis C-5) unter vergleichbaren Bedingungen stabil (Erhitzen in Trimethylphosphit, 9 h). Stattdessen wird nach längerer Reaktionszeit (ca. 50 h) mit 45% Ausb. das Umlagerungsprodukt **23** erhalten.

Dessen Bildung ist mit der Eliminierung von 1 mol Wasser verbunden: das Molekül-Ion ($m/e = 346$; keine OH-Schwingung im IR) ist um 18 Masseneinheiten kleiner als M^+ von **22** ($m/e = 364$). Da das 2-Methyl-1,3-dithian-Fragment mit $m/e = 133$ fehlt (= Basispeak bei **22**) und im IR-Spektrum neben $\nu_{Acetyl-CO} = 1735$ eine zweite CarbonylabSORption bei 1705 cm^{-1} ($-S-CO-O-$) auftritt, müssen sich beide Heterocyklen in **22** umgelagert haben. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **22** (60 MHz) treten zwei Dreiprotonen-Singulets bei $\delta = 2.06$ (Acetyl- CH_3) und 2.00 (Dithianyl- CH_3) auf. Von diesen ist im Spektrum von **23** das Signal bei höherem Feld durch die Singulets von zwei olefinischen Protonen bei $\delta = 5.78$ und 5.56 ersetzt (90 MHz, in CDCl_3). Dem entspricht im IR-Spektrum eine CH-Valenzschwingung bei 3090 ($=\text{CH}_2$) und die Alkenylschwingung einer $\text{C}=\text{C}-\text{S}$ -Gruppe bei 1595 cm^{-1} . Ein Doppeltriplett bei $\delta = 4.06$, ein Triplet bei 4.89 und ein Multiplett bei 5.51 (dt (?), überlagert vom Singulett eines der olefinischen Protonen) lassen sich den 5-, 4- und 3-H im Cyclohexanring von **23** zuordnen. Die stärkere Entschirmung von 4-H ($\delta = 4.89$) gegenüber 5-H (4.06) weist darauf hin, daß bei der Umlagerung des Thionocarbonats zum Monothiolcarbonat der Schwefel an C-5 gebunden ist²⁶). Überraschend sind die großen Kopplungskonstanten $^3J_{5,6} = 12$ und $^3J_{2,3} \approx 11$ Hz, die nur verständlich sind, wenn die Umlagerung **22** → **23** mit einem Übergang des verzerrten 3C_6 -Sessels in die 3C_6 -Konformation mit *trans*-diaxialen 2-H,3-H und 5-H, 6-H verbunden ist.

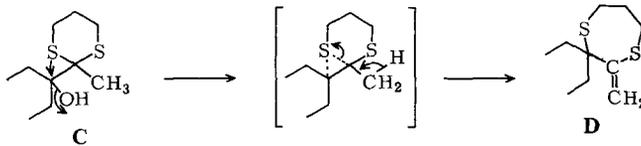
Thionocarbonate (**A**) können thermisch (*Schönberg-Umlagerung*)²⁷) oder nucleophil katalysiert²⁶) zu den thermodynamisch stabileren Thiolcarbonaten **B** umlagern.



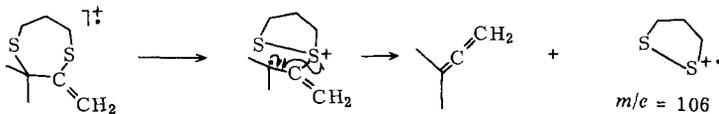
Bei **22** → **23** scheint eine nucleophile Katalyse durch Trimethylphosphit wahrscheinlicher: vermutlich wird die normale Olefinierung durch den *cisoiden* 3-Acetoxyrest sterisch gehindert und durch Rückseitenangriff am ungehinderten C-5 ersetzt. Dies würde auch die spektroskopisch abgeleitete Regioorientierung der $\text{C}-\text{S}$ -Bindung in **23** erklären.

Die Bildung des 1,4-Dithiepan **D** in **23** ist mit der Umlagerung des 1,3-Dithians eines cyclischen α -Mesyloxy-ketons zu einem 1,4-Dithiepan-Derivat mit endocyclischer Doppelbindung im Carbo-

cyclus vergleichbar²⁸⁾. Bei **22** kann diese Umlagerung nur zu einem 1,4-Dithiepan mit exocyclischer Methylengruppe am Heterocyclus führen.



Für die Umlagerung **C** → **D** spricht auch das Basisfragment mit $m/e = 106$ im Massenspektrum von **23**. Durch gekoppelte GC/MS wurde sichergestellt, daß dieses Fragment nicht aus einer Verunreinigung stammt, und durch Hochauflösung ließ sich beweisen, daß es sich um das Dithiolan-Ion handelt (Ber. für $C_3H_6S_2$ 105.99109, Gef. 105.99029).



Da alternative Olefinierungsreaktionen wie die Zersetzung des Trimethylalkylammonium-iodids aus dem 4,5-[(Dimethylamino)methylen]acetal von **21**²⁹⁾ oder die Behandlung des 4,5-Di-*O*-mesylats von **21** mit Naphthalin/Natrium³⁰⁾ versagten, mußte versucht werden, die der Olefinbildung vorgeschaltete Oxidations-Reduktions-Sequenz **10** → **19** durch eine S_N2 -Reaktion **16** → **24** im Anschluß an die Olefinierung zu ersetzen.

Mitsunobu und *Eguchi*³¹⁾ zeigten, daß die Reaktion optisch aktiver Alkohole mit Carbonsäuren in Gegenwart von Triphenylphosphan und Azodicarbonsäure-diäthylester über Alkoxyphosphoniumsalze die invertierten Carbonsäureester der eingesetzten Alkohole liefert.

Diese Reaktion führte zum Erfolg: der Allylalkohol **16** gibt bei Raumtemperatur fast quantitativ das Allylacetat **24** als farblosen Sirup ($[\alpha]_D = -35^\circ$ (in Methanol)).

Der spektroskopische Beweis, daß die Reaktion von **16** zur Inversion an C-3 geführt hat, d. h. daß ausschließlich das Diastereomere **24** des Allylesters **15** gebildet wurde, ist schwierig. Die R_F -Werte der Allylester **15** (0.39) und **24** (0.46) in Toluol/Aceton (5:1) sind jedoch deutlich verschieden. Noch mehr unterscheiden sich die R_F -Werte der Allylalkohole **16** (0.12) und **25** (0.28), und da nach der *Zemplén*-Verseifung von **24** nur ein Produkt mit $R_F = 0.28$ beobachtet wurde (Iod-Methode), besteht kein Zweifel, daß die *Mitsunobu*-Reaktion unter vollständiger Inversion an C-3 verlaufen ist.

Mit dem *cis*-Diol **25** liegt der Ring A (**26**) des Daunomycinons mit geschützter Carbonylgruppe vor.

Versuche mit dem *trans*-Diol **16** und seinem 3-*O*-Acetyl-Derivat **15** hatten gezeigt, daß sich nur bei geschütztem 3-OH der Dithian-Ring problemlos abspalten läßt. Erfahrungen mit 1,3-Dithian-Derivaten C-verzweigter Glycoside³²⁾ lassen erwarten, daß die Spaltung auch dann gelingt, wenn **25** als geschütztes Aglycon des gesuchten Daunomycin-Modells **3** vorliegt.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Spektren: IR-Spektrometer 257 (Perkin-Elmer). Kernresonanzspektrometer HA 100 (Varian), WH 90 (Bruker) und PMX 60 (JEOL), TMS als innerer Standard. Massenspektrometer SM-1B und CH-7 (Varian-MAT), Elektronenstoß: 70 eV. – Drehwerte: Polarimeter 241 (Perkin-Elmer), 10-cm-Küvetten. – Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heizmikroskop. – Chromatographie: analytisch: Polygram Sil G-Fertigfolien (Macherey-Nagel), Entwicklung mit konz. Schwefelsäure (120°C) oder Iod; präparativ: Kieselgel 60 < 0.063 (Macherey-Nagel).

(1*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4,5-(Isopropylidendioxy)-1-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)-1,3-cyclohexandiol (**10**): Zur Lösung von 2-Lithio-2-methyl-1,3-dithian in 390 ml frisch über Lithiumaluminiumhydrid destilliertem Tetrahydrofuran (dargestellt aus 17.28 g 2-Methyl-1,3-dithian und 86.4 ml *n*-Butyllithium) wird bei –78°C die Lösung von 8.0 g (3*R*,4*S*,5*R*)-3-Hydroxy-4,5-(isopropylidendioxy)cyclohexanon (**8**)¹⁷ in 24 ml Tetrahydrofuran getropft. Nach 30 min bei –78°C und 2.5 h bei –22°C wird tropfenweise mit 300 ml Eiswasser zersetzt, mit Kochsalz gesättigt und fünfmal mit je 200 ml eiskaltem Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 300 ml gesätt. Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird überschüss. Dithian bei 80°C/0.01 Torr vollständig entfernt. Der Rückstand kristallisiert bei –20°C aus Ether und wird mit kaltem Ether/Petrolether farblos gewaschen. Ausb. 5.17 g (37.5%), Schmp. 153–154°C, $[\alpha]_D^{25} = -40.1^\circ$ ($c = 1.00$ in Methanol).

IR (KBr): 3530 und 3480 (OH), 1385 und 1370 (gem. CH₃) und 910 cm⁻¹ (C–S; Dithian). – ¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.5-4.4$ (3-H), $\delta 4.3-3.9$ (4-,5-H), $\delta 3.34$ (3-OH), $\delta 3.26$ (1-OH), $\delta 3.0-2.8$ (4H), $\delta 2.7-1.8$ (2 × 2-H, 2 × 6-H und 2H), $\delta 1.80$ (CH₃), $\delta 1.58, 1.40$ (Isopropyliden-CH₃). – MS: $m/e = 320$ (0.9%, M⁺), 305 (4, M⁺ – CH₃), 229 (19, 305 – (Aceton + H₂O)), 211 (3, 229 – H₂O), 187 (6, M⁺ – Seitenkette), 169 (6, 187 – H₂O), 151 (23, 169 – H₂O), 133 (100, 2-Methyl-1,3-dithian-Ion), 129 (19, 187 – Aceton), 111 (20, 187 – (Aceton + H₂O)).

C₁₄H₂₄O₄S₂ (320.5) Ber. C 52.47 H 7.55 Gef. C 52.52 H 7.56

(1*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-Acetoxy-4,5-(isopropylidendioxy)-1-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)cyclohexanol (**11**): 21.0 g **10** werden bei 0°C teilweise zu 60 ml Acetanhydrid/Pyridin (1:2) gegeben. Nach 3 h wird in 1 l Eiswasser gegossen und fünfmal mit je 200 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 200 ml Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Restliches Pyridin wird durch mehrfaches Abdampfen mit Toluol, restliches Toluol durch zweimaliges Abdampfen mit Methanol entfernt. Farbloser Sirup, Ausb. 23.2 g (98%), $[\alpha]_D^{25} = -69.0^\circ$ ($c = 1.00$ in Methanol).

IR (NaCl): 1735 cm⁻¹ (CO). – ¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.48$ (OH), $\delta 2.10$ (Acetyl-CH₃), $\delta 1.78$ (CH₃). – MS: $m/e = 362$ (0.9%, M⁺), 347 (5, M⁺ – CH₃), 229 (1, M⁺ – Seitenkette), 133 (100, 2-Methyl-1,3-dithian-Ion), 111 (12, 229 – (Aceton + AcOH)).

C₁₆H₂₆O₅S₂ (362.5) Ber. C 53.01 H 7.23 Gef. C 52.58 H 7.24

(1*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-Acetoxy-1-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)-1,4,5-cyclohexantriol (**13**): Die Lösung von 23.2 g **11** in 100 ml 20proz. Essigsäure wird 3 h unter Rühren auf 60°C erhitzt. Nach Verdünnen mit 100 ml Wasser wird mit Kochsalz gesättigt und fünfmal mit je 200 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 300 ml gesätt. Natriumhydrogencarbonat- und anschließend mit gesätt. Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen und Eindampfen: kristalliner Rückstand, Ausb. 19.6 g (95%), Schmp. 48–51°C, $[\alpha]_D^{25} = -62.9^\circ$ ($c = 1.00$ in Methanol).

IR (KBr): 3550–3250 (OH), 1720 (CO) und 910 cm⁻¹ (C–S). – ¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.57$ (1-OH), $\delta 4.36$ (5-OH), $\delta 3.70$ (4-OH), $\delta 2.15$ (Acetyl-CH₃), $\delta 1.80$ (CH₃). – MS: $m/e = 322$ (0.3%, M⁺), 304 (0.1, M⁺ – H₂O), 286 (0.1, 304 – H₂O), 262 (0.1,

$M^{+} - AcOH$), 244 (0.1, 262 - H_2O), 189 (0.2, $M^{+} -$ Seitenkette), 171 (0.3, 189 - H_2O), 133 (100, 2-Methyl-1,3-dithian-Ion), 111 (6, 189 - ($AcOH + H_2O$)).

$C_{13}H_{22}O_5S_2$ (322.5) Ber. C 48.42 H 6.88 Gef. C 47.95 H 7.00

(1*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-Acetoxy-1-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)-4,5-(thiocarbonyldioxy)cyclohexanol (**14**): Zu 16.0 g **13** in frisch über Lithiumaluminiumhydrid destilliertem Tetrahydrofuran werden unter Stickstoff und unter Rühren 10.6 g 1,1'-Thiocarbonylbis(imidazol) gegeben. Nach 45 min bei Raumtemp. wird 1.6 h unter Rückfluß erhitzt und in 400 ml Eiswasser gegossen. Es wird fünfmal mit je 300 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit gesätt. Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. **14** kristallisiert nach chromatographischer Reinigung an 1.5 kg Kieselgel mit Toluol/Aceton (5:1). Ausb. 11.0 g (61%), Schmp. 148–149°C, $[\alpha]_D^{25} = -29.6^{\circ}$ ($c = 1.00$ in Methanol).

IR (KBr): 3600–3200 (OH), 1725 (CO), 1225 (–OCS–O–) und 910 cm^{-1} (C–S). – 1H -NMR (90 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2.70$ (OH), $\delta = 2.09$ (Acetyl- CH_3), $\delta = 1.76$ (CH_3). – MS: $m/e = 364$ (0.5%, M^{+}), 346 (0.3, $M^{+} - H_2O$), 304 (3, $M^{+} - AcOH$), 231 (0.3, $M^{+} -$ Seitenkette), 171 (0.6, 304 – Seitenkette bzw. 231 – AcOH), 153 (0.7, 171 – H_2O), 133 (100, 2-Methyl-1,3-dithian-Ion), 111 (4, 231 – ($AcOH + COS$)).

$C_{14}H_{20}O_5S_3$ (364.5) Ber. C 46.13 H 5.53 Gef. C 46.06 H 5.54

(1*S*,3*R*)-3-Acetoxy-1-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)-4-cyclohexen-1-ol (**15**): Die Lösung von 9.3 g **14** in 35 ml frisch destilliertem Trimethylphosphit wird 9 h in einer N_2 -Atmosphäre unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird zur Hälfte eingedampft, mit 20 ml 1,2-Ethandiol versetzt und fünfmal mit je 100 ml Ether extrahiert. Nach Trocknen und Abdampfen wird der z. T. kristalline Rückstand bei 60°C/1 Torr von restlichem Trimethylphosphit befreit. Die Kristallisation wird mit 7 ml Toluol/*n*-Hexan (5:2) bei –20°C vervollständigt. Ausb. 4.38 g (60%), Schmp. 125 bis 126°C, $[\alpha]_D^{25} = +86.0^{\circ}$ ($c = 1.00$ in Methanol).

IR (KBr): 3500 (OH), 3030 ($CH=$), 1710 (CO), 1650 ($C=C$) und 910 cm^{-1} (C–S). – 1H -NMR (90 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 5.9–5.7$ (olefin. 4-, 5-H), $\delta = 2.11$ (OH), $\delta = 2.09$ (Acetyl- CH_3), $\delta = 1.80$ (CH_3). – MS: $m/e = 288$ (0.2%, M^{+}), 270 (0.5, $M^{+} - H_2O$), 155 (1, $M^{+} -$ Seitenkette), 137 (1, 270 – Seitenkette), 133 (100, 2-Methyl-1,3-dithian-Ion), 95 (11, 155 – AcOH).

$C_{13}H_{20}O_3S_2$ (288.4) Ber. C 54.12 H 6.98 Gef. C 54.38 H 7.05

(1*S*,3*R*)-1-(2-Methyl-1,3-dithian-2-yl)-4-cyclohexen-1,3-diol (**16**): 3.38 g **15** werden in 16 ml 0.1 M methanol. Natriummethylat gelöst. Nach 5 h bei Raumtemp. wird mit Trockeneis neutralisiert, mit Aktivkohle gereinigt und eingedampft. Der farblose Rückstand wird aus Essigester/*n*-Hexan zur Kristallisation gebracht. Ausb. 2.54 g (88%), Schmp. 133–135°C, $[\alpha]_D^{25} = +98.0^{\circ}$ ($c = 1.00$ in Methanol).

IR (KBr): 3600–3200 mit Schulter bei 3340 (OH), 3020 ($CH=$), 1660 ($C=C$) und 910 cm^{-1} (C–S). – 1H -NMR (60 MHz, $[D_5]Pyridin$): $\delta = 6.4–5.3$ (olefin. 4-, 5-H), $\delta = 6.10$ (3-OH), $\delta = 3.4–1.5$ (1-OH, 10H), $\delta = 2.00$ (CH_3). – MS: $m/e = 246$ (0.5%, M^{+}), 228 (0.2, $M^{+} - H_2O$), 210 (0.3, 228 – H_2O), 133 (100, 2-Methyl-1,3-dithian-Ion), 113 (1, $M^{+} -$ Seitenkette), 95 (3, ($M^{+} - (133 + H_2O)$)), 77 (2, $M^{+} - (133 + 2 \times H_2O)$)).

$C_{11}H_{18}O_2S_2$ (246.4) Ber. C 53.62 H 7.36 Gef. C 53.45 H 7.40

(1*S*,3*R*)-3-Acetoxy-1-acetyl-4-cyclohexen-1-ol (**17**): Die Lösung von 200 mg **15** in 8 ml 80proz. Methanol wird mit 0.40 g Quecksilber(II)-chlorid und 0.16 g rotem Quecksilberoxid versetzt. Es wird 2 h bei Raumtemp. gerührt, mit 5 ml Chloroform versetzt, filtriert und mit 25 ml Chloroform nachgewaschen. Die Lösung wird zweimal mit je 6 ml 1 N KI und einmal mit 6 ml gesätt. Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet. Farbloser Sirup nach Eindampfen. Ausb. 81 mg (59%), $[\alpha]_D^{25} = +57.0^{\circ}$ ($c = 0.30$ in Methanol).

IR (NaCl): 3430 (OH), 3020 (CH=), 1720, 1700 (CO) und 1650 cm^{-1} (C=C). – $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): $m\ \delta = 5.9\text{--}5.4$ (3-, 4-, 5-H), s (br.) 3.93 (OH), m 2.9–1.8 ($2 \times 2\text{-H}$, $2 \times 6\text{-H}$), s 2.27 (Keton- CH_3), s 2.05 (Ester- CH_3). – MS: $m/e = 198$ (0.2%, M^{++}), 180 (2, $\text{M}^{++} - \text{H}_2\text{O}$), 155 (18, $\text{M}^{++} - \text{CH}_3\text{CO}$), 138 (13, $\text{M}^{++} - (\text{Keten} + \text{H}_2\text{O})$), 113 (33, $\text{M}^{++} - (\text{Keten} + \text{CH}_3\text{CO})$), 95 (100, 155 – AcOH).

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (198.2) Ber. C 60.59 H 7.12 Gef. C 60.46 H 7.38

(3*S*,5*R*,6*R*)-3-Hydroxy-5,6-(isopropylidendioxy)-3-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)cyclohexanon (**18**): 10.0 g **10** und 19.4 g Dicyclohexylcarbodiimid werden in 23 ml absol. Dimethylsulfoxid und 40 ml Essigester unter Rühren mit 0.63 ml Phosphorsäure (5 M in Dimethylsulfoxid) tropfenweise versetzt. Nach 2 h bei Raumtemp. werden 300 ml Essigester und 8.0 g Oxalsäure, gelöst in 25 ml Methanol, zugegeben. Nach 30 min bei Raumtemp. wird filtriert und mit 300 ml Essigester nachgewaschen. Das Filtrat wird einmal mit 150 ml verd. Natriumhydrogencarbonat- und dreimal mit je 100 ml gesätt. Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 70 ml Tetrahydrofuran gelöst. Nach Filtrieren wird erneut eingedampft und der Rückstand aus Essigester/n-Hexan (3:2) zur Kristallisation gebracht. Ausb. 6.63 g (67%), Schmp. 160–161 °C, $[\alpha]_D^{25} = -90.0^\circ$ ($c = 0.10$ in Methanol).

IR (KBr): 3440 (OH), 1715 (CO), 1380 und 1370 (gem. CH_3) und 915 cm^{-1} (C–S). – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): $m\ \delta = 4.9\text{--}4.7$ (1H), m 4.5–4.4 (1H), s 3.66 (OH), m 3.2–2.6 (6H), m 2.2–1.6 (4H), s 1.76 (CH_3), $2\ s$ 1.48, 1.40 (Isopropyliden- CH_3). – MS: $m/e = 318$ (1.4%, M^{++}), 305 (6, $\text{M}^{++} - \text{CH}_3$), 300 (3, $\text{M}^{++} - \text{H}_2\text{O}$), 185 (0.5, $\text{M}^{++} - \text{Seitenkette}$), 133 (100, 2-Methyl-1,3-dithian-Ion), 127 (2, 185 – Aceton).

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{S}_2$ (318.5) Ber. C 52.80 H 6.96 Gef. C 52.87 H 6.99

(1*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4,5-(Isopropylidendioxy)-1-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)-1,3-cyclohexandiol (**19**): Zu 2.44 g Lithiumaluminiumhydrid in 250 ml absol. Tetrahydrofuran wird unter Stickstoff innerhalb 30 min die Lösung von 8.20 g **18** in 80 ml Tetrahydrofuran getropft. Es wird 3 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend 30 min unter Rückfluß erhitzt. Das gekühlte Reaktionsgemisch wird vorsichtig mit 10 ml Methanol, 50 ml Wasser und ca. 10 g Kochsalz versetzt. Die amorphe Masse wird viermal mit je 200 ml Chloroform extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 100 ml gesätt. Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand kristallisiert aus 60 ml Essigester/n-Hexan (2:1). Ausb. 7.38 g (90%), Schmp. 131–133 °C, $[\alpha]_D^{25} = -18.2^\circ$ ($c = 1.00$ in Methanol).

IR (KBr): 3455 und 3365 (OH), 1380 und 1370 (gem. CH_3) und 910 cm^{-1} (C–S). – $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): $m\ \delta = 4.8\text{--}4.5$ (3-H), m 4.5–4.2 (4-H), s 3.88 (3-OH), dt 3.73 (5-H), m 3.0–2.4 (2H), m 2.6–1.7 ($2 \times 2\text{-H}$, $2 \times 6\text{-H}$ und 2H), s 2.34 (1-OH), s 1.78 (CH_3), $2\ s$ 1.54, 1.35 (Isopropyliden- CH_3). – MS: $m/e = 320$ (2%, M^{++}), 305 (21, $\text{M}^{++} - \text{CH}_3$), 187 (3, $\text{M}^{++} - \text{Seitenkette}$), 169 (8, 187 – H_2O), 133 (100, 2-Methyl-1,3-dithian-Ion), 111 (14, 187 – (Aceton + H_2O)).

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}_2$ (320.5) Ber. C 52.47 H 7.55 Gef. C 52.64 H 7.80

(1*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-Acetoxy-4,5-(isopropylidendioxy)-1-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)cyclohexanol (**20**): 6.0 g **19** werden unter Eiskühlung in 30 ml Acetanhydrid/Pyridin (1:2) gelöst. Nach 6 h bei Raumtemp. wird in 500 ml Eiswasser gegossen und sechsmal mit je 100 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 100 ml gesätt. Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Aus dem kristallinen Rückstand wird restliches Pyridin durch mehrfaches Abdampfen mit Toluol entfernt. Ausb. 6.37 g (94%), Schmp. 101–103 °C, $[\alpha]_D^{25} = -6.1^\circ$ ($c = 1.00$ in Methanol).

IR (KBr): 3500 (OH), 1735 (CO), 1380 und 1370 (gem. CH_3) und 910 cm^{-1} (C–S). – $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): $s\ \delta = 4.00$ (OH), s 1.76 (Acetyl- CH_3). – MS: $m/e = 362$ (0.1%, M^{++}), 133 (100, 2-Methyl-1,3-dithian-Ion), 111 (12, $\text{M}^{++} - (\text{Seitenkette} + \text{AcOH} + \text{H}_2\text{O})$).

$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{S}_2$ (362.5) Ber. C 53.01 H 7.23 Gef. C 53.08 H 7.24

(1*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-Acetoxy-1-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)-1,4,5-cyclohexantriol (**21**): Die Lösung von 5.5 g **20** in 30 ml 20proz. Essigsäure wird 2.5 h auf 60°C erwärmt. Nach Zugabe von 60 ml Wasser wird mit Kochsalz gesättigt und fünfmal mit je 20 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 15 ml gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt, mit gesätt. Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Kristalliner Rückstand. Ausb. 4.81 g (98%), Schmp. 164–167°C, $[\alpha]_D^{25} = +27.0^\circ$ ($c = 0.10$ in Methanol).

IR (KBr): 3520 und 3500–3200 (OH), 1730 (CO) und 910 cm^{-1} (C–S). – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): s (br.) $\delta = 3.5$ (1-, 4-, 5-OH), s 1.91 (Acetyl- CH_3). – MS: $m/e = 322$ (7%, M^+), 133 (100, 2-Methyl-1,3-dithian-Ion), 111 (79, M^+ – (Seitenkette + $\text{AcOH} + \text{H}_2\text{O}$)).

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{S}_2$ (322.5) Ber. C 48.42 H 6.88 Gef. C 48.69 H 6.83

(1*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-Acetoxy-1-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)-4,5-(thiocarbonyldioxy)cyclohexanol (**22**): Die Lösung von 4.71 g **21** in 60 ml absol. Aceton wird unter Stickstoff mit 3.90 g 1,1'-Thiocarbonylbis(imidazol) versetzt. Es wird 10 min bei Raumtemp. gerührt und 60 min unter Rückfluß erhitzt, in 100 ml Eiswasser eingegossen und fünfmal mit je 30 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 20 ml gesätt. Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet, mit wenig Aktivkohle gereinigt und eingedampft. Der sirupöse Rückstand wird an 900 g Kieselgel mit Toluol/Aceton (5:1) chromatographiert. Kristalle beim Eindampfen. Ausb. 3.47 g (54%), Schmp. 192–194°C (Zers.), $[\alpha]_D^{25} = +5.6^\circ$ ($c = 1.00$ in Pyridin).

IR (KBr): 3540 (OH), 1735 (CO), 1240 (–O–CS–O–) und 910 cm^{-1} (C–S). – $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): s $\delta = 6.83$ (OH), s 2.06 (Acetyl- CH_3), s 2.00 (CH_2). – MS: $m/e = 364$ (0.6%, M^+), 133 (100, 2-Methyl-1,3-dithian-Ion), 111 (4, M^+ – (Seitenkette + $\text{AcOH} + \text{COS}$)).

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{S}_2$ (364.5) Ber. C 46.13 H 5.53 Gef. C 46.06 H 5.54

(1'*R*,5'*S*,6'*S*)-5'-Acetoxy-3-methylenspiro[1,4-dithiepan-2,3'-[9]thia[7]oxabicyclo[4.3.0]nonan]-8'-on (**23**): Die Lösung von 40 mg **22** in 2 Tropfen Hexamethylphosphorsäuretriamid wird mit 2 ml Trimethylphosphit versetzt und ca. 50 h unter Rückfluß erhitzt. Das überschüssige Phosphit wird bei 100°C/0.01 Torr abdestilliert und der Rückstand durch präparative Schichtchromatographie mit Toluol/Aceton (5:1) gereinigt. Amorpher Feststoff beim Eindampfen. Ausb. 17.1 mg (45%), Zers.-P. 132–134°C, $[\alpha]_D^{25} = -10.0^\circ$ ($c = 0.10$ in Methanol).

IR (KBr): 3090 (= CH_2), 1735 (CO), 1705 (–S–CO–O–), 1595 (C= CH_2) und 910 cm^{-1} (C–S). – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): 2 s $\delta = 5.78, 5.56$ (olefin. H), dt 5.51 (5'-H), t 4.89 (6'-H), dt 4.06 (1'-H), m 3.0–2.6 (2 \times 5-H, 2 \times 7-H), m 2.6–1.7 (2 \times 4'-H, 2 \times 2'-H), s 2.09 (Acetyl- CH_3); $^3J_{1',2'} = 12$, $^3J_{4',5'} \approx 11$ Hz. – MS: $m/e = 346$ (63%, M^+), 302 (1, M^+ – CO_2), 286 (9, M^+ – AcOH bzw. M^+ – COS), 106 (100, Dithiolan-Ion).

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S}_3$ (346.5) Ber. C 48.53 H 5.23 Gef. C 48.61 H 5.13

(1*S*,3*S*)-3-Acetoxy-1-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)-4-cyclohexen-1-ol (**24**): Die Lösung von 1.63 g **16** in 70 ml absol. Tetrahydrofuran wird mit 3.47 g Triphenylphosphan und tropfenweise mit 0.75 ml Eisessig versetzt. Anschließend wird die Lösung von 2.30 g Azodicarbonylsäure-diethylester in 13 ml Tetrahydrofuran unter kräftigem Rühren zugetropft. Nach 1 h wird nochmals je 1 Äquiv. aller Reagenzien zugesetzt, und nach weiteren 30 min wird eingedampft. Der farblose sirupöse Rückstand wird in 130 ml Chloroform aufgenommen, die Lösung mit je 30 ml gesätt. Natriumhydrogencarbonat- und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 4 ml Chloroform gelöst, die Lösung filtriert und mit Toluol/Diisopropyl-ether/2-Propanol (20:2:0.5) chromatographiert. Ausb. 1.88 g (99%), $[\alpha]_D^{25} = -35.3^\circ$ ($c = 1.00$ in Methanol).

IR (NaCl): 3580 und 3400–3200 (OH), 3030 ($\text{CH}=\text{}$), 1740 (br., CO), 1655 (C=C) und 905 cm^{-1} (C–S). – $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): m $\delta = 6.0$ –5.9 (olefin. 4-, 5-H), s 3.45 (OH),

s 2.03 (Acetyl-CH₃), s 1.80 (CH₃). – MS: $m/e = 288$ (1.4%, M⁺), 270 (0.1, M⁺ – H₂O), 246 (0.3, M⁺ – Keten), 210 (2, M⁺ – (AcOH + H₂O)), 155 (2, M⁺ – Seitenkette), 133 (100, 2-Methyl-1,3-dithian-Ion).

C₁₃H₂₀O₃S₂ (288.4) Ber. C 54.12 H 6.98 Gef. C 54.36 H 7.04

(1*S*,3*S*)-1-(2-Methyl-1,3-dithian-2-yl)-4-cyclohexen-1,3-diol (**25**): 0.87 g **24** werden in 4 ml 0.1 M methanol. Natriummethylat gelöst. Nach 5 h bei Raumtemp. wird mit Trockeneis neutralisiert und eingedampft. Der Rückstand wird mit Toluol/Aceton (5:1) chromatographiert. Farbloser Sirup, Ausb. 0.68 g (82%), $[\alpha]_D^{25} = -14.0^\circ$ ($c = 1.00$ in Methanol).

IR (NaCl): 3600–3100 (OH), 3015 (CH=), 1655 (C=C) und 905 cm⁻¹ (C–S). – ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): $m \delta = 6.0\text{--}5.8$ (olefin. 4-, 5-H), $m 4.4\text{--}4.3$ (3-H), $m 3.4\text{--}2.8$ (1-OH, 3-OH und 4H), $m 2.6\text{--}1.9$ (6H), $s 1.81$ (CH₃). – MS: $m/e = 246$ (0.4%, M⁺), 228 (0.2, M⁺ – H₂O), 210 (0.9, 228 – H₂O), 133 (100, 2-Methyl-1,3-dithian-Ion), 113 (0.6%, M⁺ – Seitenkette), 95 (5, M⁺ – (133 + H₂O)), 77 (4, M⁺ – (133 + 2 × H₂O)).

C₁₁H₁₈O₂S₂ (264.4) Ber. C 53.62 H 7.36 Gef. C 53.68 H 7.58

Literatur

- 1) Als 1. Mitteil. soll gelten: *J. Dyong* und *R. Wiemann*, Chem. Ber. **113**, 1592 (1980).
- 2) *H. Brockmann*, Fortschr. Chem. Org. Naturst. **21**, 121 (1963).
- 3) ^{3a)} *A. Di Marco* in *D. Gottlieb* und *P. D. Shaw*, Antibiotics I, S. 190, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1967. – ^{3b)} *A. Di Marco*, *F. Arcamone* und *F. Zunino* in *J. W. Corcoran* und *F. E. Hahn*, Antibiotics III, S. 101, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1957.
- 4) *G. Cassinelli* und *P. Orezzi*, G. Microbiol. **11**, 167 (1963).
- 5) *M. Dubost*, *P. Ganter*, *R. Maral*, *L. Ninet*, *S. Pinnert*, *J. Preud'Homme* und *G. H. Werner*, C. R. Acad. Sci. **257**, 1813 (1963).
- 6) *F. Arcamone*, *G. Franceschi*, *P. Orezzi*, *S. Penco* und *R. Mondelli*, Tetrahedron Lett. **1968**, 3349.
- 7) *F. Arcamone*, *G. Cassinelli*, *G. Franceschi*, *P. Orezzi* und *R. Mondelli*, Tetrahedron Lett. **1968**, 3353.
- 8) *E. Calendi*, *A. Di Marco*, *M. Reggiani*, *B. Scarpinato* und *L. Valentini*, Biochim. Biophys. Acta **103**, 25 (1965).
- 9) *W. Kersten*, *H. Kersten* und *W. Szybalski*, Biochemistry **5**, 236 (1966).
- 10) *A. Di Marco* und *F. Arcamone*, Arzneim. Forsch. **25**, 368 (1975).
- 11) *L. S. Lerman*, J. Molecular Biol. **3**, 18 (1961).
- 12) Eine kritische Stellungnahme zum Intercalationsproblem findet man bei *M. Waring* in *F. E. Hahn*, Progr. in Molecular and Subcellular Biology, Vol. 2, S. 216, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1971.
- 13) *W. J. Pigram*, *W. Fuller* und *L. D. Hamilton*, Nature (London), New Biol. **235**, 17 (1972).
- 14) Berechnet nach $v_{c_1} \Phi_1 = v_{c_2} \Phi_2$ mit gemessenen v_c für die Komplexe mit Ethidiumbromid ($\Phi = 12^\circ$) und Daunomycin (über Einzelheiten s. *M. Waring*, J. Molecular Biol. **54**, 247 (1970)).
- 15) *D. W. Henry* in *A. C. Sartorelli*, Am. Chem. Soc. Symp. Ser. **30**, 15 (1976).
- 16) Vgl. Strukturen 9–13 bei *S. Neidle* in *P. Sammes*, Topics in Antibiotic Chemistry, Vol. 2, S. 250, Ellis Horwood Ltd., Chichester 1978.
- 17) *H. O. L. Fischer* und *G. Dangschat*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **65**, 1009 (1932).
- 18) *D. Seebach*, Synthesis **1969**, 17.
- 19) 1,3-Cyclohexandion läßt sich unter inverser Reaktionsführung nucleophil monoacylieren. Die Ausbeute beträgt nur ca. 20%, da der größte Teil des Dions als Lithiumenolat ausfällt: *J. Dyong* und *G. v. Kiedrowski*, unveröffentlicht.
- 20) *S. Neidle* und *G. Taylor*, Biochim. Biophys. Acta **479**, 450 (1977).
- 21) *E. J. Corey* und *R. A. E. Winter*, J. Am. Chem. Soc. **85**, 2677 (1963).

- 22) J. D. Albright und L. Goldman, J. Am. Chem. Soc. **87**, 4214 (1965).
- 23) K. E. Pfitzner und J. G. Moffatt, J. Am. Chem. Soc. **85**, 3027 (1963); **87**, 5661, 5670 (1965).
- 24) Da selektive Alkoholoxidationen in Gegenwart der 1,3-Dithiangruppe möglicherweise allgemeines Interesse besitzen, wurde die Pfitzner-Moffatt-Oxidation von **10** zu **18** und von (1*R*,3*S*)-1-(2-Methyl-1,3-dithian-2-yl)-1,3-cyclohexandiol zum entsprechenden Hydroxy-keton schon kurz mitgeteilt: I. Dyong, R. Hermann und G. v. Kiedrowski, Synthesis **1979**, 526.
- 25) P. T. Lansbury, J. F. Bieron und M. Klein, J. Am. Chem. Soc. **88**, 1477 (1966).
- 26) F. N. Jones und S. Andreades, J. Org. Chem. **34**, 3011 (1969).
- 27) A. Schönberg und L. v. Vargha, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **63**, 178 (1930).
- 28) J. A. Marshall und H. Roebke, J. Org. Chem. **34**, 4189 (1969).
- 29) S. Hanessian, A. Bargiotti und M. LaRue, Tetrahedron Lett. **1978**, 737.
- 30) T. Hayashi, N. Takeda, H. Saeki und E. Ohki, Chem. Pharm. Bull. **25**, 2134 (1977).
- 31) O. Mitsunobu und M. Eguchi, Bull. Chem. Soc. Jpn. **44**, 3427 (1971).
- 32) H. Paulsen, K. Roden, V. Sinnwell und W. Koebernick, Chem. Ber. **110**, 2146 (1977).

[320/79]