

Preliminary communication

CARBENLIGANDEN ALS ANTHRACYCLINON-SYNTHONE

III\*. ANELLIERUNG VON NAPHTHYL(METHOXY)CARBEN-LIGANDEN:  
 REGIOSPEZIFISCHE (B + C)-RINGVERKNÜPFUNG IN DER  
 DAUNOMYCINON-SYNTHESE

KARL HEINZ DÖTZ\* und MICHAEL POPALL

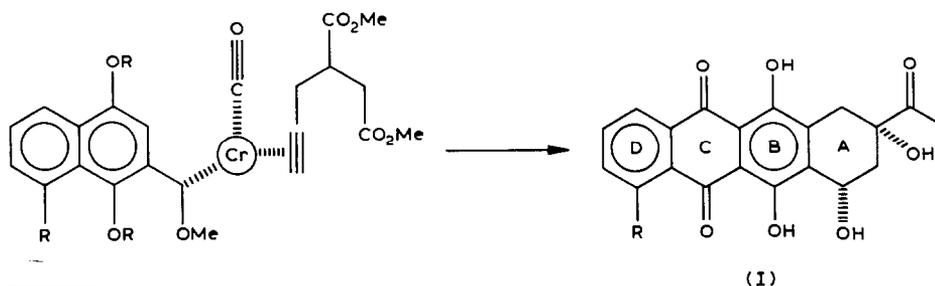
*Anorganisch-chemisches Institut der Technischen Universität München,  
 Lichtenbergstr. 4, D - 8046 Garching (Deutschland)*

(Eingegangen den 25. April 1985)

Summary

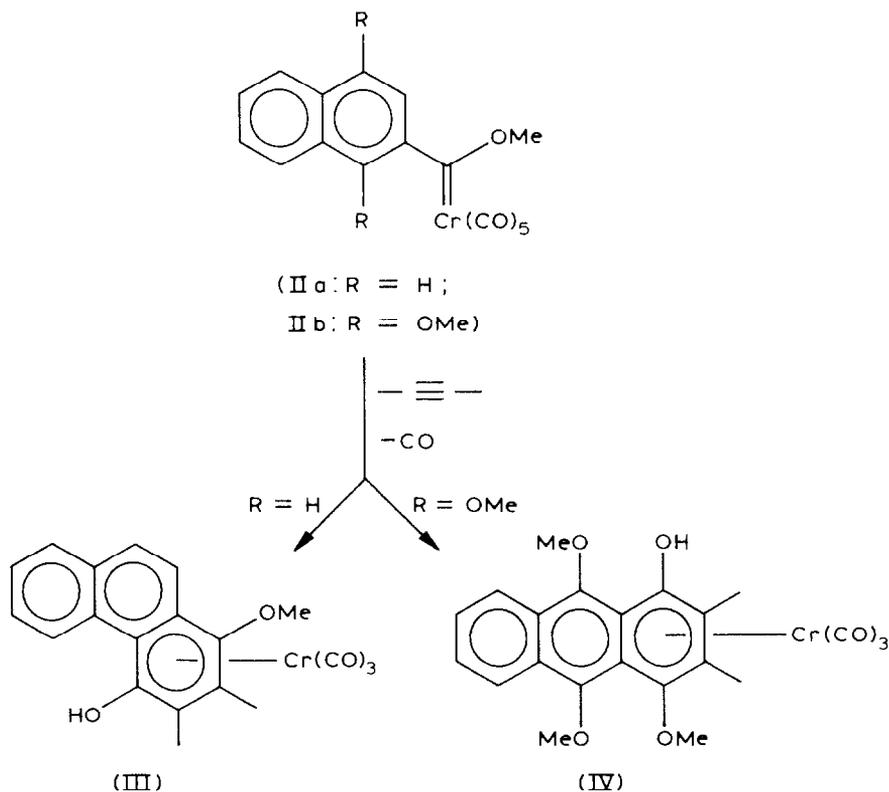
The chromium-mediated annulation of 1,4-dimethoxy-2-naphthyl(methoxy)-carbene with methyl 3-carbomethoxy-5-hexynoate and carbon monoxide offers a novel regiospecific (B + CD) route relevant to the total synthesis of 4-demethoxydaunomycinone.

Die Anellierung ungesättigter Carbenliganden an einem Chrom(0)-Zentrum hat sich als ein neuer direkter Zugang zu hydrochinoiden und chinoiden Naturstoffen bewährt [2]. Als ein ideales Synthesziel können somit Anthracycline gelten [1,2b,3], die als Aglykonkomponenten der antitumor-aktiven Anthracycline grosses Interesse beanspruchen [4]. Als ein möglicher Syntheseweg zu Verbindungen vom Daunomycinon-Typ I bietet sich die Angliederung des Hydrochinon-Rings B an einen als CD-Synthion fungierenden Carbenliganden an.



\*II. Mitteilung siehe Ref. 1.

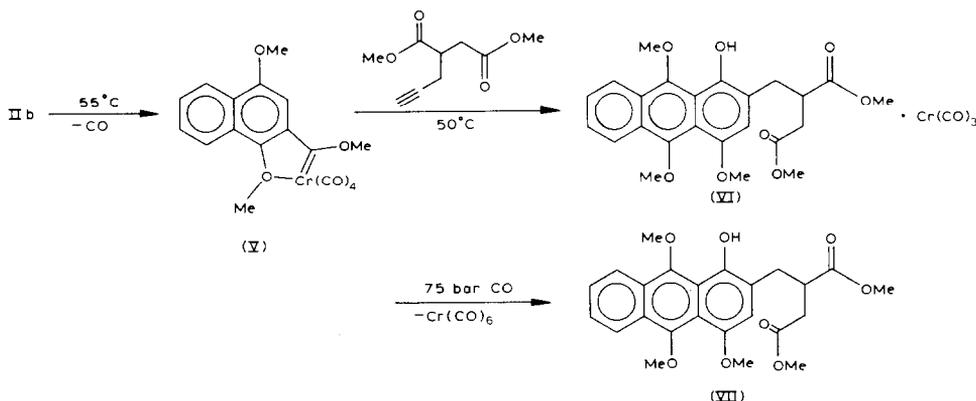
Bei der Reaktion des 2-Naphthylcarben-Komplexes IIa kommt eine Anellierung a priori in 1-Stellung und in 3-Stellung in Frage. Die grössere Elektrodichte in der 1-Position ist dafür verantwortlich, dass regiospezifisch das Phenanthrenderivat III gebildet wird [5]. Durch geeignete Substitution lässt sich jedoch ein Ringschluss zum Anthracengerüst IV erzwingen.



Der Pentacarbonyl(1,4-dimethoxy-2-naphthylcarben)-Komplex IIb spaltet bei leichtem Erwärmen bereitwillig einen CO-Liganden ab, wobei die 1-ständige Methoxygruppe an das Metall koordiniert wird. Es entsteht eine Chelatcarben-Verbindung V, die an Luft geraume Zeit beständig ist. Sie weist wie das röntgenographisch untersuchte Anisyl-Analogon [6] eine leicht zu öffnende Chrom-Sauerstoff-Bindung auf und ist daher als stabilisierte Form eines koordinativ ungesättigten Tetracarbonyl-Carben-Komplexes zu betrachten.

Sie reagiert dementsprechend bereitwillig mit dem als Alkin Komponente eingesetzten 3-Carbomethoxy-5-hexinsäuremethylester, der aus Acetessigsäuremethylester, Propargylbromid und Bromessigsäuremethylester bequem zugänglich ist [1], zum chrom-kordinierten Anthracenylester VI. Wie von der Regioselektivität des Alkineinbaus her zu erwarten ist [7], wird regiospezifisch das 2-Alkyl-Derivat gebildet. Der Komplex lässt sich aufgrund seiner Schwerlöslichkeit in Ether leicht durch Filtration isolieren, ohne dass eine chromatographische Reinigung erforderlich wird. Durch die Ablösung des Metalls unter CO-Druck wird Hexacarbonylchrom zurückgewonnen, das

zur Synthese des Carbenkomplexes benötigt wird. Damit kann man aus einfachen Bausteinen am Chromzentrum regiospezifisch eine BCD-Einheit VII aufbauen, die für den abschliessenden Ringschluss zum Daunomycinon-Gerüst in geeigneter Weise funktionalisiert ist.



### Präparative Vorschrift

*Tetracarbonyl[methoxy(1,4-dimethoxy-2-naphthyl)carben]chrom (V).* 4.22 g (10 mmol) Pentacarbonyl[methoxy(1,4-dimethoxy-2-naphthyl)carben]chrom (IIb) werden in 25 ml tert. Butylmethylether 8 h unter Durchleiten eines leichten Inertgasstroms auf 55°C erwärmt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels kristallisiert man aus Ether/Pentan um. Ausb. 3.86 g (98% bez. 11b). (Gef.: C, 54.57; H, 3.51; Cr, 13.16%; Mol-Masse massenspektrometrisch 394. C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>CrO<sub>7</sub> ber.: C, 54.83; H, 3.58; Cr, 13.19%; Mol-Masse 394.3). IR (n-C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>): 2016, 1950, 1930, 1871 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): 8.30 (m,2), 7.19(m,2), 6.70(s,1), 4.65(s,3), 3.53(s,3), 3.41(s,3).

*Tricarbonyl[3-carbomethoxy-4-(1'-hydroxy-4',9',10'-trimethoxy-2'-anthracenyl)buttersäuremethylester]chrom (VI).* Eine Lösung von 1.97 g (5 mmol) Tetracarbonyl[methoxy(1,4-dimethoxy-2-naphthyl)carben]chrom (V) in 25 ml t-Butylmethylether wird bei 50°C tropfenweise mit 1.01 g (5.5 mmol) 3-Carbomethoxy-5-hexinsäuremethylester [1] versetzt. Nach 10 min kühlt man auf -40°C ab, dekantiert und fällt aus Methylenchlorid/Pentan um. Ausb. 2.26 g (78% bez. auf V). IR(KBr): 1935, 1855, 1735 cm<sup>-1</sup>.

*3-Carbomethoxy-4-(1'-hydroxy-4',9',10'-trimethoxy-2'-anthracenyl)buttersäuremethylester (VII).* 1.16 g (2.0 mmol) Tricarbonyl[3-carbomethoxy-4-(1'-hydroxy-4',9',10'-trimethoxy-2'-anthracenyl)buttersäuremethylester]chrom (VI) werden in 200 ml Ether gelöst und 72 h unter 75 bar CO auf 70°C erwärmt. Nach dem Abfiltrieren von Cr(CO)<sub>6</sub> bei -50°C und dem Abziehen des Lösungsmittels erhält man einen wachsartigen gelborangen Feststoff. Ausb. 0.86 g (98% bez auf VI). (Gef.: C, 66.42; H, 5.96; Mol-Masse massenspektrometrisch 442. C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>O<sub>8</sub> ber.: C, 65.15; H, 5.92%; Mol-Masse 442.5). IR (KBr): 1740 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.43–8.09(m,2), 7.72–7.37(m,2), 6.48(s,1), 3.98(s,3), 3.92(s,3), 3.83(s,3), 3.71(s,6), 3.73–3.30(m,1), 3.30–2.77(m,4).

**Dank.** Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung dieser Arbeit.

## Literatur

- 1 K.H. Dötz und M. Popall, *Tetrahedron*, im Druck.
- 2 Neuere Übersichten: (a) K.H. Dötz, *Pure Appl. Chem.*, 55 (1983) 1689; (b) *Angew. Chem.*, 96 (1984) 573; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 23 (1984) 587.
- 3 W.D. Wulff und P.C. Tang, *J. Am. Chem. Soc.*, 106 (1984) 434.
- 4 Neuere Übersichten: (a) H.S. El Khadem (Hrsg.), *Anthracycline Antibiotics*, Academic Press, New York, 1982; (b) F. Arcamone, *Doxorubicin Anticancer Antibiotics*, Academic Press, New York, 1981.
- 5 K.H. Dötz und R. Dietz, *Chem. Ber.*, 111 (1977) 2517.
- 6 K.H. Dötz, W. Sturm, M. Popall und J. Riede, *J. Organomet. Chem.*, 277 (1984) 267.
- 7 K.H. Dötz, J. Mühlemeier, U. Schubert und O. Orama, *J. Organomet. Chem.*, 247 (1983) 187.