

DIE ABSOLUTE KONFIGURATION DER ANTHRACYCLINONE

Hans Brockmann, Hans Brockmann jr. und Jürgen Niemeyer

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen und dem Institut für Molekulare Biologie, Biochemie und Biophysik, Stöckheim über Braunschweig

(Received in Germany 6 August 1968; received in UK for publication 15 August 1968)

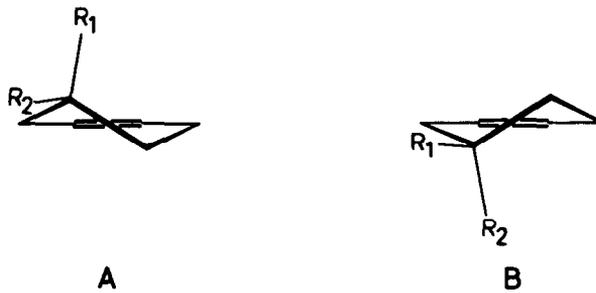
Aus den Zirkulardichroismus-Kurven von neun Anthracyclinonen (3a, 4a, 5a, 5b, 5c, 5e, 6a, 6b, 6c) wurde geschlossen, daß alle die gleiche absolute Konfiguration haben ¹⁾. ORD-Spektren bestätigten diese Ergebnisse ²⁾.

Die relative Konfiguration an den Chiralitätszentren C-7, C-9 und C-10 wurde zunächst aus chemischen Befunden sowie ZD-Spektren abgeleitet und später in zahlreichen Fällen auch aus dem NMR-Spektrum ^{1, 3, 4, 5)}.

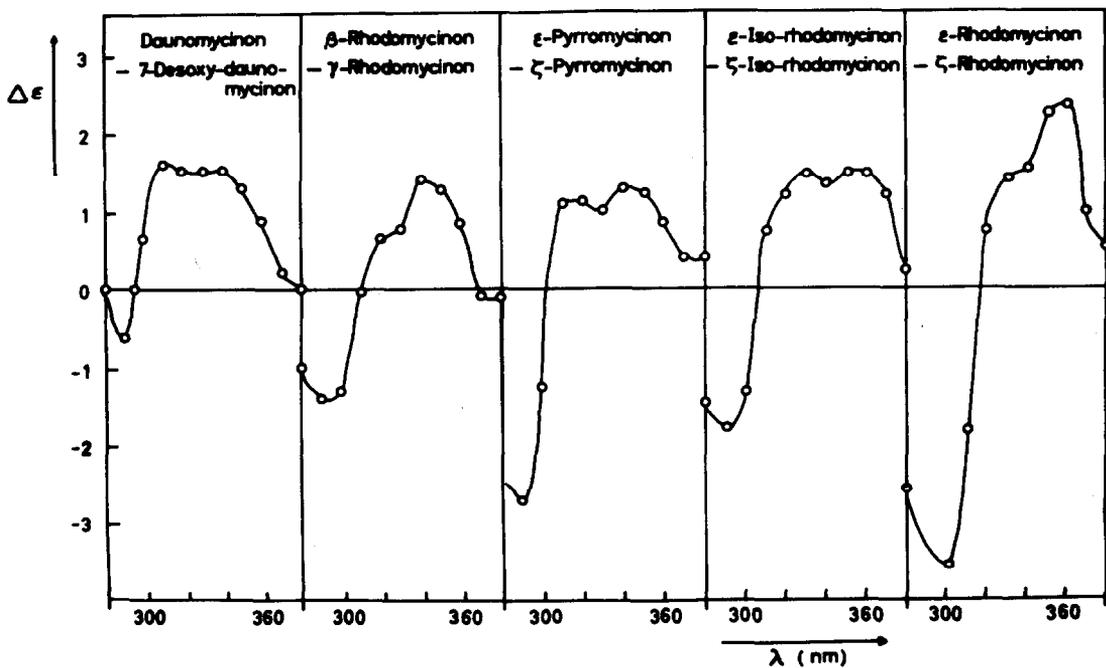
Kürzlich hat man für Daunomycinon (1) die absolute Konfiguration 7S, 9S bewiesen ⁶⁾; 7S durch oxydativen Abbau des Daunomycinon-7-methyläthers zu (S)-(-)-Methoxy-bernsteinsäure, cis-Konfiguration des 7- und 9-Hydroxyls wie beim ϵ -Iso-rhodomycinon-tetramethyläther ^{1, 3)} durch Darstellung eines cyclischen Isopropyliden-äthers.

Die ZD-Spektren ⁷⁾ von Daunomycinon (1) und 7-Desoxy-daunomycinon (2) sind denen der Anthracyclinone sehr ähnlich. Wie bereits früher festgestellt ¹⁾, sind die Cotton-Effekt-Kurven der Anthracyclinone zwischen 270 und 390 nm im wesentlichen nur vom Substitutionsmuster des gesättigten Ringes A abhängig und nicht von Anzahl und Stellung der phenolischen Hydroxyle im Anthrachinonteil des Moleküls. Es erscheint daher zulässig, die ZD-Spektren von 1 und 2 mit denen der Anthracyclinone zu vergleichen.

Daß sich bereits ein einzelnes vom Chromophor relativ weit entferntes Chiralitätszentrum an C-9 durch deutliche Cotton-Effekt-Kurven zu erkennen gibt, ist wohl hauptsächlich auf Bevorzugung einer der beiden chiralen Konformationen A und B zurückzuführen.



Wesentlich stärkeren Einfluß auf die ZD-Spektren haben zusätzliche Chiralitätszentren an C-7 und C-10. Setzt man voraus, daß die Konformation von Ring A nur wenig davon abhängt, ob an C-7 Hydroxyl steht oder nicht⁸⁾, so lassen sich für den Einfluß des 7-Hydroxyls "Inkrement-ZD-Spektren" (Abbild. 1) dadurch berechnen, daß man die $\Delta \epsilon$ -Werte der 7-Desoxy-verbindungen von denen der 7-Hydroxy-verbindungen subtrahiert.



Abbild. 1. Inkrement-ZD-Spektren von Anthracyclinen

Bereits früher wurde aus derartigen Inkrement-ZD-Spektren abgeleitet, daß β -Rhodomycinon (3a), ϵ -Rhodomycinon (5a), ϵ -Iso-rhodomycinon (5c) und ϵ -Pyrromycinon (5b) an C-7 gleich konfiguriert sind ¹⁾. Die Ähnlichkeit ihrer Inkrement-ZD-Spektren mit dem von Daunomycinon (1) zeigt, daß die Anthracyclinone 3a, 5a, 5c und 5b an C-7 mit 1 übereinstimmen und demnach 7S-Konfiguration haben.

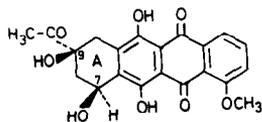
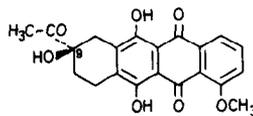
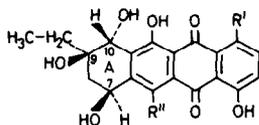
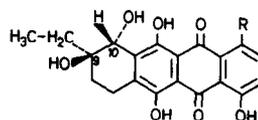
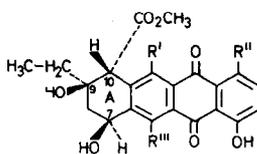
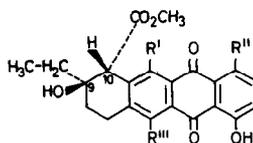
Für β -Rhodomycinon (3a) ergibt sich trans-Stellung des 9- und 10-Hydroxyls aus dem Geschwindigkeitsunterschied der Perjodsäure-Oxydation von γ -Rhodomycinon (4a) und 10-epi- γ -Rhodomycinon (4e) ⁴⁾. Und durch die Darstellung eines cyclischen Isopropyliden-äthers von 3a konnten wir jetzt die cis-Stellung des 7- und 9-Hydroxyls beweisen. Die daraus zu folgernde trans-Stellung des 7- und 10-Hydroxyls war bereits vorher aus ZD- ¹⁾ und ORD-Spektren ²⁾ abgeleitet worden. Damit ist außer der absoluten Konfiguration von 3a auch die der folgenden mit 3a chemisch korrelierten Anthracyclinone bewiesen: α -Rhodomycinon (3b) (Epimerisierung von 3a an C-7) ⁴⁾; γ -Rhodomycinon (4a) (Ersatz des 7-Hydroxyls von 3a durch Wasserstoff) ⁴⁾; 10-epi- γ -Rhodomycinon (4e) (Epimerisierung von 4a an C-10) ⁴⁾; 10-Desoxy- γ -rhodomycinon (4d) (Ersatz des 10-Hydroxyls von 4a durch Wasserstoff) ⁹⁾.

β -Iso-rhodomycinon (3e) und α_2 -Rhodomycinon (3c) haben laut NMR-Spektrum die gleiche Konformation ^{5, 10)} und dem ORD-Spektrum nach ²⁾ gleiche absolute Konfiguration wie β -Rhodomycinon (3a). Chemisch korreliert sind: 1. β -Iso-rhodomycinon (3e) mit α -Iso-rhodomycinon (3f) (Epimerisierung an C-7 von 3e) ⁴⁾ und γ -Iso-rhodomycinon (4b) (Ersatz des 7-Hydroxyls von 3e durch Wasserstoff) ¹⁰⁾. 2. α_2 -Rhodomycinon (3c) mit α -Citromycinon (3d) (Ersatz des 1-Hydroxyls von 3c durch H) ⁵⁾.

Wie die ORD-Spektren zeigen ²⁾, haben gleiche absolute Konfiguration: 1. 3a und α_1 -Rhodomycinon (3g) ¹¹⁾; 2. 4a und β_1 -Rhodomycinon (4c).

Dem NMR-Spektrum nach haben ϵ -Rhodomycinon (5a), ϵ -Pyrromycinon (5b), ϵ -Iso-rhodomycinon (5c) und δ -Rhodomycinon (5e) gleiche Konformation und laut ORD-Spektrum ²⁾ gleiche absolute Konfiguration. Da wir jetzt aus 5a ebenso wie früher aus dem Tetramethyl-äther von 5c ^{1, 3)} mit 2.2-Dimethoxy-propan einen cyclischen Isopropyliden-äther erhielten, ist für 5a, 5b, 5c und 5e cis-Stellung des 7- und 9-Hydroxyls bewiesen.

cis-Stellung von 9-Hydroxyl und 10-Wasserstoff folgerten wir aus der thermischen Dehydratisierung (meist cis) von ζ -Pyrromycinon (6b) ¹⁾, die zur Anhydroverbindung mit Doppelbindung zwischen C-9 und C-10 führt ¹⁴⁾, während säurekatalysierte Wasserabspaltung (meist trans) die energetisch ungünstigere Anhydroverbindung mit Doppelbindung zwischen C-8 und C-9 liefert ¹⁴⁾. 5a, 5b, 5c, 5e, 6a, 6b, 6c haben demnach die in Tab.1 angegebene absolute Konfiguration.

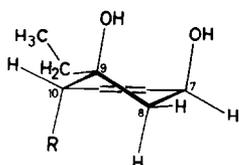
123a : R' = H ; R'' = OHb : R' = H ; R'' = OH ;
umgekehrte Konfiguration an C-7c : R' = OH ; R'' = Hd : R' , R'' = He : R' , R'' = OHf : R' , R'' = OH ;
umgekehrte Konfiguration an C-7g : R' = H ; R'' = OH ;
CH₃ statt CH₂-CH₃ an C-94a : R = Hb : R = OHc : R = H ; CH₃ statt CH₂-CH₃ an C-9d : R = H ; H statt OH an C-10e : R = H ; umgekehrte Konfiguration
an C-105a : R' , R''' = OH ; R'' = Hb : R' = H ; R'' , R''' = OHc : R' , R'' , R''' = OHd : R' , R'' = H ; R''' = OHe : R' , R'' = OH ; R''' = H6a : R' , R''' = OH ; R'' = Hb : R' = H ; R'' , R''' = OHc : R' , R'' , R''' = OHd : R' , R'' = H ; R''' = OH

9 R, 10 R-Konfiguration für Aklavinon (5d)¹⁸⁾ und 7-Desoxy-aklavinon (6d)¹⁸⁾ ergibt sich aus der Übereinstimmung der ORD-Spektren von 6d und 6b²⁾. Aklavinon ist 7 S-konfiguriert, weil die chemische Verschiebung von H⁷ in Aklavinon und β -Rhodomycinon (7 S-Konfiguration) gleich ist, während H⁷ von α -Rhodomycinon (3b) (7 R-Konfiguration) bei tieferen Feldern absorbiert.

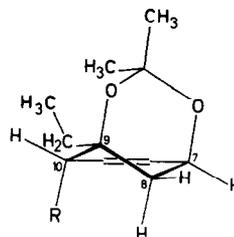
Absolute Konfiguration von Anthracyclinenen

Daunomycinon (<u>1</u>) ¹⁾	7 S, 9 S	7-Desoxy-daunomycinon (<u>2</u>) ¹⁾	9 S
β -Rhodomycinon (<u>3a</u>) ⁴⁾	7 S, 9 R, 10 R	γ -Rhodomycinon (<u>4a</u>) ⁴⁾	9 R, 10 R
α -Rhodomycinon (<u>3b</u>) ⁴⁾	7 R, 9 R, 10 R	γ -Iso-rhodomycinon (<u>4b</u>) ¹⁰⁾	9 R, 10 R
α_2 -Rhodomycinon (<u>3c</u>) ⁵⁾	7 S, 9 R, 10 R	β_1 -Rhodomycinon (<u>4c</u>) ⁹⁾	9 R, 10 R
α -Citromycinon (<u>3d</u>) ⁵⁾	7 S, 9 R, 10 R	10-Desoxy- γ -rhodomycinon (<u>4d</u>) ⁹⁾	9 R
β -Iso-rhodomycinon (<u>3e</u>) ⁴⁾	7 S, 9 R, 10 R	10-epi- γ -Rhodomycinon (<u>4e</u>) ⁴⁾	9 R, 10 S
α -Iso-rhodomycinon (<u>3f</u>) ⁴⁾	7 R, 9 R, 10 R		
α_1 -Rhodomycinon (<u>3g</u>) ¹¹⁾	7 S, 9 R, 10 R		
ϵ -Rhodomycinon (<u>5a</u>) ¹²⁾	7 S, 9 R, 10 R	ζ -Rhodomycinon (<u>6a</u>) ¹²⁾	9 R, 10 R
ϵ -Pyrromycinon (<u>5b</u>) ¹³⁾	7 S, 9 R, 10 R	ζ -Pyrromycinon (<u>6b</u>) ¹⁴⁾	9 R, 10 R
ϵ -Iso-rhodomycinon (<u>5c</u>) ¹⁵⁾	7 S, 9 R, 10 R	ζ -Iso-rhodomycinon (<u>6c</u>) ¹⁵⁾	9 R, 10 R
Aklavinon (<u>5d</u>) ^{16, 18)}	7 S, 9 R, 10 R	7-Desoxy-aklavinon (<u>6d</u>) ^{16, 18)}	9 R, 10 R
δ -Rhodomycinon (<u>5e</u>) ¹⁷⁾	7 S, 9 R, 10 R		

Aus NMR-Spektren wurde für Ring A von 3a, 3c, 3d und 3e die Konformation 7a abgeleitet^{4, 5)}. Wie wir jetzt fanden, zeigen die NMR-Spektren von 3a, 5a und den zugehörigen Isopropyliden-äthern (Ring A wie in 8a bzw. 8b) für H⁷ und die beiden 8-Protonen gleiche Kopplungskonstanten ($J_{7e'8a} + J_{7e'8e} = 6.0$ Hz). Daraus folgt: 1. Die Verätherung ändert die Konformation nicht. 2. Für Ring A von 3a und damit auch von 3c, 3d, 3e und (mit großer Wahrscheinlichkeit) 3g wird die Konformation 7a bestätigt. 3. Ring A von 5a, 5b, 5c, 5e hat die Konformation 7b.



7a : R = OH ; 7b : R = CO₂CH₃



8a : R = OH ; 8b : R = CO₂CH₃

REFERENCES

1. H. Brockmann jr. und M. Legrand, Tetrahedron [London] 19, 395 (1963).
2. J. Niemeyer und G. Maass, unveröffentlicht.
3. H. Brockmann jr., Dissertat. Univ. Göttingen 1963.
4. H. Brockmann und J. Niemeyer, Chem. Ber. 100, 3578 (1967).
5. H. Brockmann und J. Niemeyer, Chem. Ber. 101, 1341 (1968).
6. F. Arcamone, G. Cassinelli, G. Franceschi, P. Orezzi und R. Mondelli, Tetrahedron Letters [London] 1968, 3353.
7. J. P. Marsh, jun., R. H. Iwamoto und L. Goodman, Chem. Commun. [London] 1968, 589.
8. Für γ -Rhodomycinon (4a) durch Röntgenstrukturanalyse bewiesen. Priv. Mitteil. von Prof. Dr. W. Hoppe v. 12.9.67.
9. H. Brockmann, J. Niemeyer, H. Brockmann jr. und H. Budzikiewicz, Chem. Ber. 98, 3785 (1965).
10. H. Brockmann, J. Niemeyer und W. Rode, Chem. Ber. 98, 3145 (1965).
11. J. Niemeyer, Dissertat. Univ. Göttingen 1966.
12. H. Brockmann und H. Brockmann jr., Chem. Ber. 94, 2681 (1961).
13. H. Brockmann und H. Brockmann jr., Naturwissenschaften 47, 135 (1960).
14. H. Brockmann und W. Lenk, Naturwissenschaften 47, 135 (1960).
15. H. Brockmann und P. Boldt, Chem. Ber. 94, 2174 (1961).
16. H. Brockmann und J. Niemeyer, Chem. Ber. 101, 2409 (1968).
17. H. Brockmann und H. Brockmann jr., Chem. Ber. 96, 1771 (1963).
18. J. J. Gordon, L. M. Jackman, W. D. Ollis und I. O. Sutherland, Tetrahedron Letters [London] 1960, Nr. 8, 28.