

STEREOSELEKTIVE SYNTHESE DES 4-DESMETHOXYDAUNOMYCINONS¹⁾

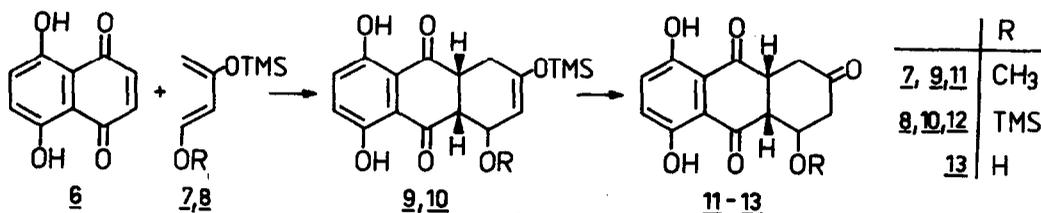
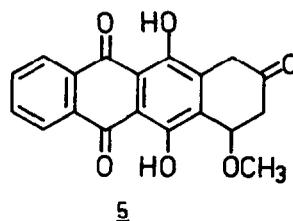
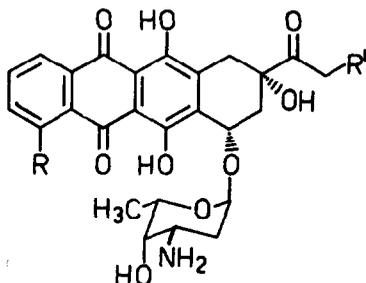
Karsten Krohn und Klaus Tolckehn

Institut für Organische Chemie und Biochemie, Abt. Biochemie der Universität
 D-2000 Hamburg 13, Martin-Luther-King-Platz 6

Die klinische Bedeutung der cytostatisch wirkenden Anthracyclin - Antibiotika²⁾ Daunorubicin (1), Adriamycin (2) und Carminomycin (3) hat zu intensiven Bemühungen zur Totalsynthese dieser durch Fermentation in größeren Mengen schwer zugänglichen³⁾ Stoffklasse geführt. Neben dem längeren Weg über Friedel-Crafts-Acylierungen^{4,5)} war die Cycloaddition an Anthradichinone⁶⁾ oder von Isobenzofuranen an substituierte Benzochinone⁷⁾ erfolgreich. Der Aufbau des tetracyclischen Ringsystems gelang auch mittels intramolekularer Marschalk-Reaktion⁸⁾ oder durch Cyclisierung eines permethylierten Anthrahydrochinons⁹⁾. Bei allen beschriebenen Synthesen war jedoch der nachträgliche mehrstufige Einbau der Hydroxygruppen an C-7 oder an C-7 und C-9 nötig.

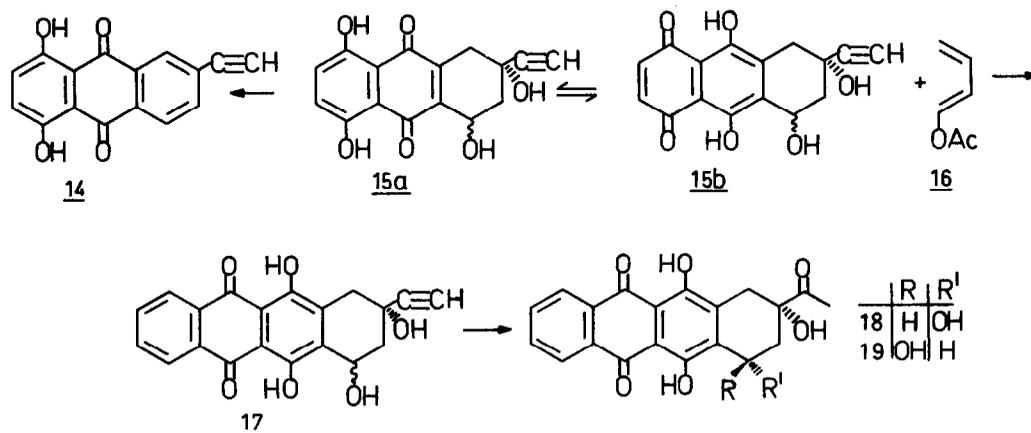
Wir hatten uns zum Ziel gesetzt, diese zusätzlichen Stufen durch gleichzeitigen Einbau beider Sauerstofffunktionen zu umgehen. Die Synthese des 4-Desmethoxydaunomycinons (19) wurde zunächst angestrebt, zumal das synthetische Glycosid 4 eine 5-8fach höhere Wirksamkeit als 1 aufwies⁵⁾.

	R	R'
<u>1</u>	OCH ₃	H
<u>2</u>	OCH ₃	OH
<u>3</u>	OH	H
<u>4</u>	H	H



Wegen der Addition an die innere Doppelbindung des Anthradichinons von 1,3-disubstituierten Dienen wie 7¹⁰⁾ ließ sich der Aufbau des tetracyclischen Ringsystems jedoch nicht auf einfachem Wege verwirklichen¹¹⁾. Das linear kondensierte tetracyclische Keton 5 ließ sich jedoch über die Verbindungen 9 und 11 in guter Ausbeute herstellen¹²⁾. 5 konnte jedoch wegen der Eliminierung zum 2,6,11-Trihydroxy-5,12-naphthacenchinon weder mit Ethynylmagnesiumbromid noch mit Natriumcyanid oder Trimethylsilylcyanid umgesetzt werden.

Auf dem Syntheseweg zu 5 hatten wir die Beobachtung gemacht, daß sich die nicht chelierte Ketogruppe in 11 selektiv acetalisieren ließ, und es wurde erwartet, daß sich diese Selektivität auch bei anderen Reaktionen zeigte. Um Eliminierungen bei der angestrebten Umsetzung mit Grignardverbindungen zu vermeiden, durfte der Substituent in basischem Medium möglichst keine Fluchtgruppenaktivität mehr aufweisen. In der Tat erwies sich die Trihydroxy-Verbindung 13 als das für weitere Umsetzungen geeignete Molekül.



Die Dien-Reaktion des Naphthazarins (6) mit dem Dien 8¹³⁾ lieferte das instabile Addukt 10, das ohne Isolierung durch Behandlung mit schwacher Säure zum Monosilylether 12 (Schmp. 178 °C, 90 % aus 6) gespalten wurde. 13 wurde durch Entfernung der zweiten Trimethylsilylgruppe bei längerer Behandlung mit Säure gewonnen (Zers. 174 °C, 85 %, 0.1 N HCl, 8h, 6 °C). Die Stereochemie der Dien-Addukte 9 - 13 konnte an analogen Verbindungen durch chemische Umwandlung bewiesen werden¹⁴⁾. Das Gemisch der isomeren Ethynylcarbinole 15 (Schmp. 207 °C; IR (KBr): 3520, 3390 (OH), 3260, 2110 (C≡C-H), 1605 cm⁻¹ (chel. Chinon)) war aus dem Triketon 13 durch Umsetzung mit Ethynylmagnesiumbromid und alkalischer Aufarbeitung in 50 - 55 % Ausbeute zugänglich (40facher Überschuß Ethynylmagnesiumbromid in THF, 0 - 10 °C, 3 - 4 h). Das Anthrachinon 14 (Schmp. 215 °C) bildete sich aus dem Diol 15 bereits bei der Aufarbeitung mit verdünnter Salzsäure und lieferte einen

zusätzlichen Beweis für die Struktur 15 des Grignard-Produkts. Thermisch erwies sich 15 jedoch als stabil und konnte aus der tautomeren Form 15b heraus mit 1-Acetoxybutadien (16) nahezu quantitativ zum tetracyclischen Ethinylcarbinol 17 umgesetzt werden (Schmp. 256 °C, 95 %, 5facher Überschuß 16, Toluol 80 °C, 24 h; 5proz. NaOH/Luft). Das Verfahren zur Wasseranlagerung an das Ethinylcarbinol 17 konnte gegenüber einem analogen Literaturbeispiel von 40 auf 89 % Ausbeute verbessert werden⁶⁾. Das in Aceton gelöste Ethinylcarbinol 17 wurde mit Quecksilbersulfat in acetonhaltiger Schwefelsäure umgesetzt und der Quecksilberkomplex mit Salzsäure zerstört. Das Hauptprodukt 18 mit der natürlichen Konfiguration kristallisierte aus Dichlormethan/Ether (Schmp. 183 °C, Lit⁵⁾ 184 - 186 °C; 84 %; IR (KBr): 1709 (C=O), 1625 cm⁻¹ (chel. Chinon); MS: 368 (M⁺, 17 %), 350 (M⁺-H₂O, 6 %), 332 (M⁺-2H₂O, 100 %)), und aus der Mutterlauge konnten schichtchromatographisch nur 4 % der an C-7 epimeren Verbindung 19 isoliert werden.

Aus dem 270 MHz ¹H-NMR-Spektrum von 18 konnten die Kopplungskonstanten bestimmt werden (CDCl₃, δ = 2.14 (dd, $J_{7e',8a} = 4.8$, $J_{8a,8e} = 14.0$ Hz; 1H, 8a-H), 2.35 (ddd, $J_{7e',8e} = 1.6$, $J_{8e,10e'} = 1.8$, $J_{8a,8e} = 14.0$ Hz; 1H, 8e-H), 2.44 (s; 3H, COCH₃), 2.94 (d, $J_{10a',10e'} = 18.7$ Hz; 1H, 10a'-H), 3.16 (dd, $J_{8e,10e'} = 1.8$, $J_{10a',10e'} = 18.7$ Hz; 1H, 10e'-H), 3.83 (d, $J_{OH,7e'} = 7.0$ Hz; 1H, sek. OH), 4.56 (s; 1H, tert. OH), 5.27 (dd nach Austausch mit CD₃OD, $J_{7e',8a} = 4.8$, $J_{7e',8e} = 1.6$ Hz; 1H, 7e'-H), 7.79 - 7.87 und 8.29 - 8.36 (je m; je 2H, Aromaten-H), 13.27 und 13.57 (je s; je 1H, 2 Phenol-OH)). Die Kopplungskonstanten von 7e'-H mit den Methylenprotonen an C-8 ($J = 1.6$ und 4.8 Hz) enthalten keine diaxiale Wechselwirkung und beweisen die pseudo-äquatoriale Lage von 7-H. Die Daten stehen mit den Werten für Daunomycinon¹⁵⁾ und anderen Anthracyclinonen ähnlicher Konfiguration^{7,16)} in gutem Einklang.

Die mit hoher Stereoselektivität über fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 29 % verlaufende Synthese des racemischen 4-Desmethoxydaunomycinons (18) erforderte keine chromatographischen Reinigungsschritte und läßt sich wegen der gegenüber tetracyclischen Vorstufen besseren Löslichkeit der Verbindung 13 bequem auch in größerem Maßstab durchführen. Neben der gleichzeitigen Einführung beider Sauerstofffunktionen des Ringes A bietet die Synthese den Vorteil großer Flexibilität. So reagierte 13 glatt mit einer Reihe gesättigter Grignard-Verbindungen¹⁷⁾. Durch Verwendung anderer Diene im letzten Schritt lassen sich Derivate mit Substituenten im Ring D auf einfache Weise aufbauen¹⁸⁾.

Wir danken der Firma Bayer AG für reichliche Chemikalienspenden.

Literatur

- 1) Synthetische Anthracyclinone IV. 3. Mitteilung: K. Krohn, J. Chem. Res. 1978, im Druck.
- 2) A. di Marco und F. Arcamone, *Arzneim.-Forsch.* 25, 368 (1975)

- 3) F. Arcamone, G. Cassinelli, G. Fantini, A. Grein, P. Orezzi, C. Poh und O. Spalla, *Biotech. Bioeng.* 11, 1109 (1969).
- 4) C.M. Wong, R. Schwenk, D. Popien, und T.-L. Ho, *Can. J. Chem.* 51, 466 (1973).
- 5) F. Arcamone, L. Bernardi, P. Giardino, B. Patelli, A. di Marco, A. M. Casazza, G. Pratesi und P. Reggiani, *Cancer Treatment Reports* 60, 829 (1976).
- 6) A. S. Kende, Y. Tsay und J. E. Mills, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 1967 (1976).
- 7) A. S. Kende, D. P. Curran, Y. Tsay und J. E. Mills, *Tetrahedron Lett.* 1977, 3537.
- 8) F. Suzuki, S. Trenbeath, R. D. Gleim und C. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.* 100, 2272 (1978).
- 9) J. Boatman, B. J. Whitlock und H. W. Whitlock jr., *J. Am. Chem. Soc.* 99, 4822 (1977).
- 10) S. Danishefski und T. Kitahara, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 7808 (1974).
- 11) Siehe auch: T. R. Kelly, R. N. Goerner jr., J. W. Gillard und B. K. Prazak, *Tetrahedron Lett.* 1976, 3869.
- 12) Über Einzelheiten dieser Synthese wird später ausführlich berichtet.
- 13) T. Ibuka, Y. Mori und Y. Inubushi, *Tetrahedron Lett.* 1976, 3169.
- 14) A. Rösner, K. Tolkiehn und K. Krohn, *J. Chem. Res.* 1978 im Druck.
- 15) F. Arcamone, G. Cassinelli, G. Franceschi, R. Mondelli, P. Orezzi und S. Penco, *Gazz. Chim. Ital.* 100, 949 (1970).
- 16) H. Brockmann, H. Brockmann jr., und J. Niemeyer, *Tetrahedron Lett.* 1968, 4719; K. Krohn und M. Radloff, *Chem. Ber.* 1978 im Druck.
- 17) Analoge tetracyclische Ketone ließen sich nicht mit gesättigten Grignard-Verbindungen umsetzen. Siehe: A. S. Kende und Y. Tsay, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 140.
- 18) Wege zur regioselektiven Dien-Addition am Naphthazarin-System wurden beschrieben: T. R. Kelly, J. W. Gillard, R. N. Goerner jr. und J. M. Lyding, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 5513 (1977).

(Received in Germany 7 July 1978; received in UK for publication 22 August 1978)