

REGIOSELEKTIVE SYNTHESE VON DAUNOMYCINON UND γ -RHODOMYCINON

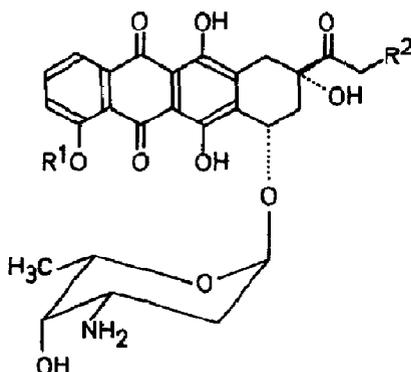
Manfred Braun

Institut für Organische Chemie der Universität Karlsruhe
Richard-Willstätter-Allee 2, D-7500 Karlsruhe

ABSTRACT: Synthesis of daunomycinone (2) and γ -rhodomycinone (3) by regioselective addition of the Grignard reagents 9b and 9d to the anhydride 4.

In neuerer Zeit gewinnen die aus verschiedenen Streptomyces-Arten isolierten Anthracycline¹⁾ wie Daunomycin (Daunorubicin) (1a), Carminomycin (1b) und Adriamycin (1c) als Chemotherapeutika gegen mehrere Krebsarten zunehmend an Bedeutung²⁾. Dies hat dazu geführt, daß in den letzten Jahren intensive Bemühungen zur Totalsynthese derartiger Glycoside, deren Aglycone als Anthracyclinone bezeichnet werden¹⁾, unternommen worden sind³⁾.

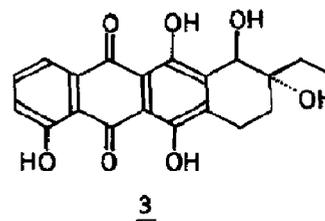
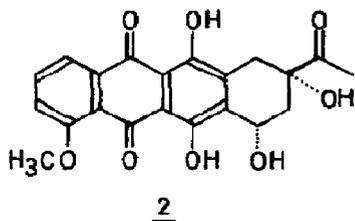
Wir konnten jetzt einen neuartigen, regioselektiven Zugang zu Daunomycinon (2) sowie zu γ -Rhodomycinon (3)¹⁾ eröffnen.



1a: R¹ = CH₃, R² = H

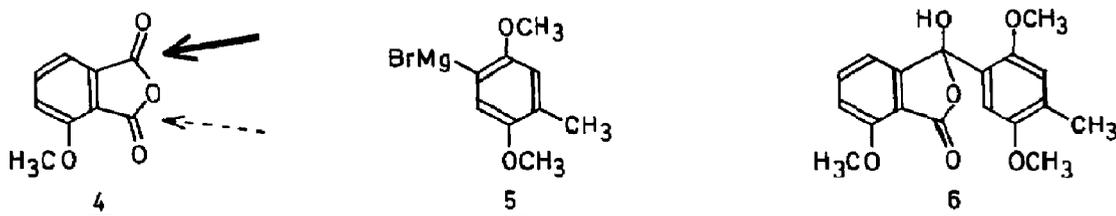
1b: R¹ = H, R² = H

1c: R¹ = CH₃, R² = OH



Wie kürzlich berichtet⁴⁾ wird das Anhydrid 4 von der Arylgrignardverbindung 5 hochregioselektiv (97:3) an der zur Methoxygruppe meta-ständigen Carbonylgruppe angegriffen; es resultiert die Pseudosäure 6.

Auf diesem Prinzip beruht auch die hier beschriebene Synthese von (±)-Daunomycinon (2) und (±)- β -Rhodomycinon (3); im Schlüsselschritt wird das Anhydrid 4 mit den Grignardreagenzien 9b bzw. 9d umgesetzt.

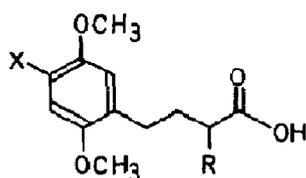


Als Ausgangsmaterial der Daunomycinonsynthese dient das Bromid 9a, das wie folgt dargestellt wird: aus der Carbonsäure 7a, die in zwei Stufen aus wohlfeilen Ausgangsmaterialien gewonnen werden kann⁵⁾, wird durch Umsetzung mit Brom in Eisessig 7b erhalten, wobei die Bromierung spezifisch in para-Stellung zur Alkylseitenkette erfolgt. Beim Behandeln mit Polyphosphorsäure geht 7b in das α -Tetralon 8a über, welches durch Reduktion mit Natriumboratan und anschließende Dehydratisierung des dabei erhaltenen rohen Alkohols 8b in das Olefin 9a (Ausbeute: 58%, bezogen auf 7a) übergeführt wird. Das Arylbromid 9a liefert nach Umwandlung in die Grignardverbindung 9b mit dem Anhydrid 4 in 66proz. Rohausbeute die Pseudosäure 10. Dieses Addukt, das durch Umkristallisation aus Methanol analysenrein und isomerenfrei erhalten werden kann, wird ohne vorherige Reinigung mit wasserfreier Flußsäure in 80proz. Ausbeute zu 11 cyclisiert. Epoxidierung von 11 liefert 12, welches beim Erhitzen in Toluol mit para-Toluolsulfonsäure das Keton 13a ergibt; die Ausbeute liegt bei 60% über zwei Stufen. Durch Etherspaltung mit $\text{AlCl}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ wird dann in 81proz. Ausbeute 13b (Schmp. 261-264°C; Lit.^{6a)} 263-266°C) erhalten. Die Einführung der Seitenkette in 13b erfolgt durch Umsetzung mit einem Überschuß an Ethynylmagnesiumbromid und anschließende Behandlung des dabei erhaltenen Addukts 14a mit $\text{HgO}/\text{H}_2\text{SO}_4$ ⁷⁾. Das so gewonnene α -Hydroxyketon 15a, das noch durch wenig 13b verunreinigt ist, kann durch Schichtchromatographie rein erhalten werden; ¹H-NMR (CDCl_3): $\delta=10.50$ (s), 12.75 (s), 12.22 (s) (je 1H); 7.9-7.2 (m, 3H); 2.98 (mc, 4H); 2.38 (s, 3H); 2.0 (mc, 2H). Die Struktur des Produkts 15a wird in zweifacher Weise bewiesen:

- a) Das rohe Addukt 14a geht bei der katalytischen Hydrierung in 14b über, welches ohne vorherige Reinigung mit konz. Schwefelsäure behandelt wird. Das IR-Spektrum des dabei entstandenen Produkts stimmt mit dem des Bis-anhydro- β -rhodomycinons (17a) überein und unterscheidet sich deutlich von dem des Regioisomeren 17b⁹⁾.

b) Eine Probe von natürlichem Daunomycin-Hydrochlorid (1a·HCl) wird durch Hydrierung über Pd/BaSO₄ in 7-Deoxydaunomycinon (15b) übergeführt¹⁰⁾. Hieraus wird durch Etherspaltung 7-Deoxycarminomycinon erhalten, welches in den spektroskopischen Daten mit dem synthetischen Produkt 15a übereinstimmt.

Durch Behandlung mit Diazomethan läßt sich 15a in 7-Deoxydaunomycinon (15b) überführen¹¹⁾, dessen Umwandlung in (±)-Daunomycinon (2) ebenfalls beschrieben ist^{6b)}.



7a: X=H, R=H

7b: X=Br, R=H

7c: X=H, R=Et

7d: X=Br, R=Et

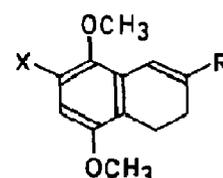


8a: R¹=H, R²/R³=O

8b: R¹=H, R²=OH, R³=H

8c: R¹=Et, R²/R³=O

8d: R¹=Et, R²=OH, R³=H

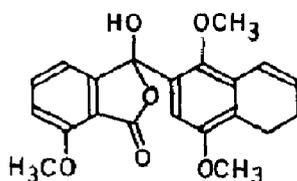


9a: X=Br, R=H

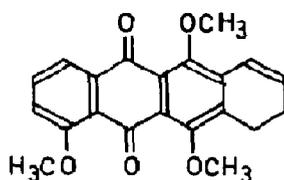
9b: X=MgBr, R=H

9c: X=Br, R=Et

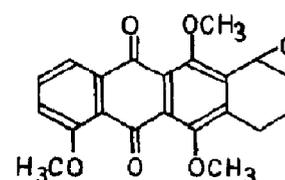
9d: X=MgBr, R=Et



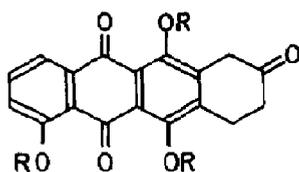
10



11

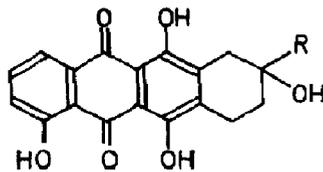


12



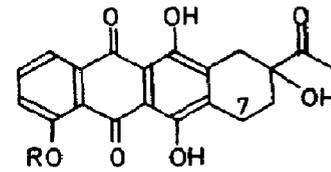
13a: R=CH₃

13b: R=H



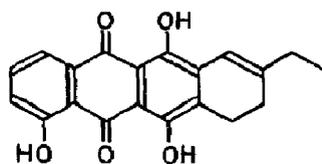
14a: R=C≡CH

14b: R=C₂H₅

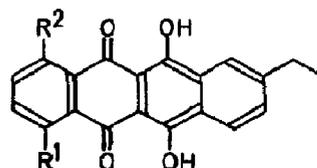


15a: R=H

15b: R=CH₃



16



17a: R¹=OH, R²=H

17b: R¹=H, R²=OH

Das zur Synthese des γ -Rhodomycinons (3) erforderliche Bromid 9c wird folgendermaßen erhalten: Umwandlung von 7a in die Dilithiumverbindung¹²⁾ und Reaktion mit Ethylbromid liefern die Carbonsäure 7c¹³⁾, welche in Analogie zu der oben dargestellten Reaktionsfolge über die Zwischenprodukte 7d, 8c und 8d in das Olefin 9c übergeführt wird; die Gesamtausbeute liegt bei 45%, bezogen auf 7a. Umwandlung des Bromids 9c in das Grignardreagenz 9d und dessen Umsetzung mit dem Anhydrid 4 liefern in 73proz. Ausbeute ein Addukt, welches als Rohprodukt weiterverarbeitet wird: intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung in wasserfreier Flußsäure und Etherspaltung führen nach Umkristallisation zu 16, das in Schmelzpunkt (183-185°C) und Spektren mit einem von Kende synthetisiertem^{6a)} (Schmp. 180-183°C) bzw. dem aus natürlichem γ -Rhodomycinon erhaltenen Produkt¹⁴⁾ (Schmp. 187°C) übereinstimmt. Der eindeutige Konstitutionsbeweis wird durch Dehydrierung des nicht umkristallisierten 16 über Pd/C erbracht: das IR-Spektrum zeigt wieder, daß hierbei 17a und nicht das Regioisomere 17b entstanden ist⁹⁾.

Das Olefin 16 wird - wie beschrieben^{6a)} - durch trans-Hydroxylierung mit ortho-Sulfoperbenzoesäure¹⁵⁾ in 60proz. Ausbeute in (\pm)- γ -Rhodomycinon (3) übergeführt, das laut UV- und ¹H-NMR-Spektrum identisch ist mit einer Probe des Naturprodukts¹⁶⁾.

Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Herrn Dr.F. Arcamone danke ich für die Zusendung einer Probe von Daunorubicin, Herrn Prof. Dr.H.Brockmann für die Überlassung einer Probe natürlichen γ -Rhodomycinons.

Literaturangaben und Bemerkungen

- 1) H.Brockmann in Fortschr.Chem.Org.Naturstoffe 21, 121 (1963).
- 2) D.W.Henry in Cancer Chemotherapy, ACS Symp.Ser. 30, 15 (1976) und dort zit.Lit.
- 3) T.R.Kelly, Ann.Rep.Med.Chem. 1979, 288.
- 4) M.Braun, Angew.Chem. 90, 1000 (1978); Angew.Chem.Int.Ed.Engl. 17, 945 (1978); vgl. auch M.Braun, Tetrahedron Lett. 1979, 2885.
- 5) J.Coillard und C.Mentzer, Bull.Soc.Chim.Fr. 1953, 168.
- 6) a) A.S.Kende und Y.Tsay, J.Chem.Soc., Chem.Comm. 1977, 140.
b) A.S.Kende, Y.Tsay und J.E.Mills, J.Am.Chem.Soc. 98, 1967 (1976).
- 7) Vgl. K.Krohn und K.Tolkiehn, Chem.Ber. 112, 3453 (1979); siehe auch Lit.6b.
- 8) M.C.Wani, H.L.Taylor, M.E.Wall, A.T.McPhail und K.D.Onan, J.Am.Chem.Soc. 97, 5955 (1975).
- 9) H.Brockmann, R.Zunker und H.Brockmann Jr., Liebigs Ann.Chem. 696, 145 (1966); R.Zunker, Dissertation, Universität Göttingen, 1965.
- 10) F.Arcamone, G.Franceschi, P.Orezzi, S.Penco und R.Mondelli, Tetrahedron Lett. 1968, 3349.
- 11) R.J.Blade und P.Hodge, J.Chem.Soc., Chem.Comm. 1979, 85.
- 12) Vgl. P.L.Creger, J.Am.Chem.Soc. 89, 2500 (1967); P.E.Pfeffer, L.S.Silbert und J.M.Chirinko, J.Org.Chem. 27, 451 (1972).
- 13) Vgl. O.Brunner und P.Hanke, Monatsh.Chem. 85, 88 (1954).
- 14) J.Niemeyer, Dissertation, Universität Göttingen, 1966.
- 15) J.M.Bachhawat und N.K.Mathur, Tetrahedron Lett. 1971, 691.
- 16) Von den - nicht als Rohprodukte weiterverarbeiteten - neuen Verbindungen wurden korrekte Analysenwerte erhalten.

(Received in Germany 28 July 1980)