

SYNTHETISCHE ANTHRACYCLINONE-XIX.
TOTALSYNTHESE DES ζ - UND ϵ -RHODOMYCINONS

Karsten Krohn

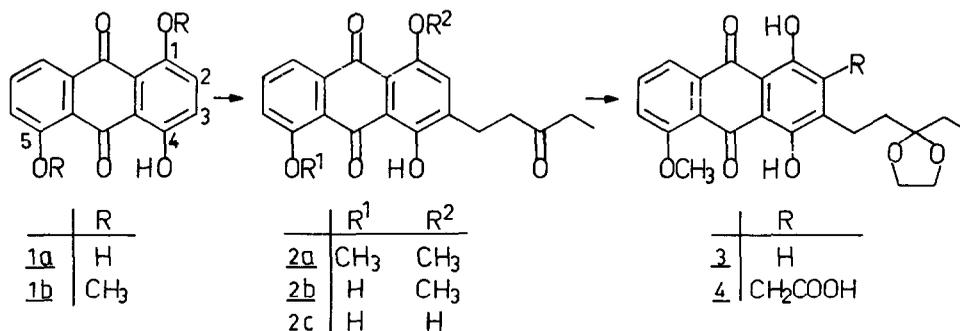
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Braunschweig,
Schleintzstraße, D-3300 Braunschweig

Abstract: Racemic ζ -Rhodomycinone and ϵ -Rhodomycinone have been obtained by base catalysed cyclisation of the anthraquinone-ketoester 5.

ϵ -Rhodomycinon (9) ist ein in Streptomyces-Arten weit verbreitetes Anthracyclinon und wurde bereits 1955 von Brockmann und Franck ¹⁾ isoliert und bald darauf von Brockmann und Brockmann jr. in seiner Struktur aufgeklärt ²⁾. ϵ -Rhodomycinon wird als biogenetische Vorstufe zahlreicher Anthracyclinone mit gleichem Chromophor angesehen, die aus (9) durch Eliminierung der Carbomethoxygruppe an C-10 hervorgegangen sind ³⁾. Es wurde auch als Begleitstoff des therapeutisch eingesetzten Daunorubicins in Streptomyces peucetius aufgefunden ⁴⁾.

Modellversuche an 4-Desoxyrhodomycinonen hatten gezeigt, daß Anthracyclinone mit Carbomethoxygruppe an C-10 über die Cyclisierung ortho-disubstituierter Anthrachinone gut zugänglich sind ⁵⁾. Die besondere Problematik der ϵ -Rhodomycinon-Synthese lag in der regioselektiven Einführung beider Seitenketten am 1, 4, 5-Trihydroxyanthrachinon, das wie schon bei der Synthese der α -, β - und γ -Rhodomycinone als Ausgangsmaterial diente ⁶⁾.

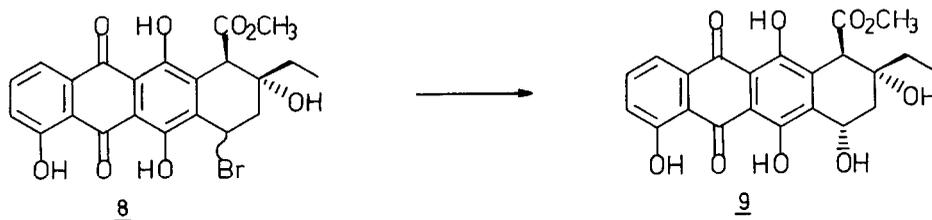
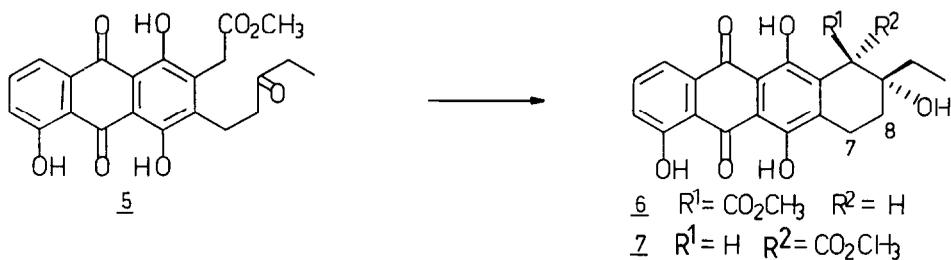
Über ein intermediäres Boroacetat konnte der Dimethylether 1b in 70proz. Ausbeute aus dem industriell in großen Mengen produzierten 1, 4, 5-Trihydroxyanthrachinon (1a) hergestellt werden. Die freie Phenolgruppe erlaubte die Anknüpfung einer in γ -Stellung funktionalisierten Seitenkette zu 2a in fünf einfachen Reaktionsschritten (71%) ⁶⁾. Gegenüber der direkten BF_3 -katalysierten Alkylierung ⁷⁾ an C-3 zu 2c hat das stufenweise Verfahren den Vorteil, absolut isomerenfreie Produkte zu liefern. Für die gezielte Einführung eines zweiten Substituenten an C-2 mußte der Methylether an C-1 unter Erhaltung der Schutzgruppe an C-5 selektiv gespalten werden. Die Behandlung von 2a mit Aluminiumchlorid in Dichlormethan lieferte neben 2c den gesuchten Monomethylether 2b (Schmp. 163°C , 55%) ⁶⁾.



Zur Vorbereitung der unter basischen Bedingungen verlaufenden Zweitalkylierung wurde die Ketogruppe durch Überführung in das Acetal 3 (Schmp. 168°C, 96%) geschützt. Die Marschalk-Reaktion⁸⁾ der Leukoverbindung von 3 mit überschüssiger Glyoxylsaure (1 N NaOH, 18 h Rückfluß) führte zur Carbonsäure 4 (75%)⁹⁾. Nach Spaltung des Acetals (Aceton, HCl), Etherspaltung mit Aluminiumchlorid (4 mol, 8 h) und Veresterung mit Diazomethan erhielt man als zentrales Zwischenprodukt den Ketoester 5 (Schmp. 178°C, 92%). Bei der Behandlung mit überschüssigem Benzyltrimethylammonium-hydroxid in Pyridin (10 mol, 15 min, 22°C) lieferte der Ketoester 5 als einzige Produkte die epimeren Cyclisierungsprodukte 6 (β -Rhodomycinon¹⁰⁾, Schmp. 264°C, 75%) und 7 (9-Epi- β -rhodomycinon; Schmp. 258°C, 13%). Mit Benzyltrimethylammonium-methoxid konnte unter den gleichen Bedingungen neben geringen Mengen eines unpolaren Naphthacenchinons und Spuren der Verbindungen 6 und 7 als Hauptprodukt der racemische Naturstoff ϵ -Rhodomycinon (9) (Schmp. 247°C, 63%) isoliert werden. Die Übereinstimmung der Syntheseprodukte 6 und 9 wurde durch Vergleich mit den authentischen Naturstoffen sichergestellt.

Den hochstereoselektiven Aufbau dreier Chiralitätszentren hatten wir auch bei der Cyclisierung zu den analogen 4-Desoxyverbindungen beobachtet⁵⁾. Bei der Synthese des Naturstoffs selbst mit dem 1,4,5-Trihydroxyanthrachinonchromophor verläuft die gewünschte Hydroxylierung an C-7 jedoch offensichtlich noch rascher.

Als alternative Möglichkeit kann die Hydroxygruppe an C-7 über das aus 6 zugängliche Bromid 8 (Br₂, CCl₄, h ν) durch Behandlung mit verdünnter Natronlauge eingeführt werden. Der Austausch verläuft wie auch bei der Synthese des β -Rhodomycinons⁶⁾ stereoselektiv zum 7,9-cis-Diol. 9.



Die Übertragung dieses Verfahrens auf Anthracyclnone mit Estergruppe an C-10 könnte sich auch bei der Synthese anderer Typen bewähren. Voraussetzung scheint jedoch eine freie Phenolgruppe in peri-Stellung zur Benzylstellung zu sein¹¹⁾.

Das hier am Beispiel des ϵ -Rhodomycinons gezeigte Syntheseprinzip ist verallgemeinerungsfähig und konnte auf Anthracyclnone mit Methylseitenkette übertragen werden⁷⁾, die in Kulturen des *Streptomyces purpurascens*-Stammes Ist 299 als Begleitstoffe der Hauptvertreter vorkommen (z. B. δ -Rhodomycinon Ist 299)^{2b, 12)}.

Ich danke der Bayer AG für 1,4,5-Trihydroxyanthrachinon, Prof. Dr. P. Boldt, Prof. Dr. H. Brockmann jr. und Dr. J. Niemeyer für die Überlassung ihrer Promotionsarbeiten und Prof. Dr. F. W. Lichtenthaler für eine Probe ϵ -Rhodomycinon.

Literaturangaben

- 1) H. Brockmann und B. Franck, Chem. Ber. 88, 1792 (1955).
- 2) (a) H. Brockmann und H. Brockmann jr., Chem. Ber. 94, 2681 (1961) und
(b) Dissertation H. Brockmann jr., Göttingen 1963 .
- 3) (a) R. C Paulick, M. C. Casey und H. W. Whitelock, J. Am. Chem. Soc. 98,
3370 (1976) und
(b) M. L. Casey, R. C Paulick und H. W. Whitelock, J. Org. Chem. 43,
1627 (1978).
- 4) D. L. Kern, H. R Bunge, J. C French und H. W. Dion,
J. Antibiotics 30, 432 (1977).
- 5) K. Krohn und M. Radeloff, Chem. Ber. 111, 3823 (1978).
- 6) K. Krohn und B. Behnke, Chem. Ber. 113, 2994 (1980).
- 7) K. Krohn, M. Radeloff und W. Priyono, unveröffentlicht.
- 8) C. Marschalk, F. Koenig und N. Ouroussoff, Bull. Soc. Chim. Fr. 3,
1545 (1936).
- 9) Wegen der starken sterischen Hinderung wurden unter den angegebenen
Bedingungen nur ca. 40% Umsatz erreicht. Über alternative Möglichkeiten
wird später berichtet ⁷⁾.
- 10) Dissertation P. Boldt, Göttingen, 1958.
- 11) Beim Fehlen der periständigen Phenolgruppe gelang die Einführung der
benzylischen Hydroxygruppe zum δ -Citromycinon nicht.
Siehe A. S. Kende, J. P. Gesson und T. P. Demuth, Tetrahedron Lett. 1981
1667.
- 12) Dissertation J. Niemeyer, Göttingen, 1966.

(Received in Germany 20 May 1981)