

SYNTHESE EINES DAUNOMYCIN-MODELLS MIT MONOCYCLISCHEM AGLYCON<sup>1)</sup>

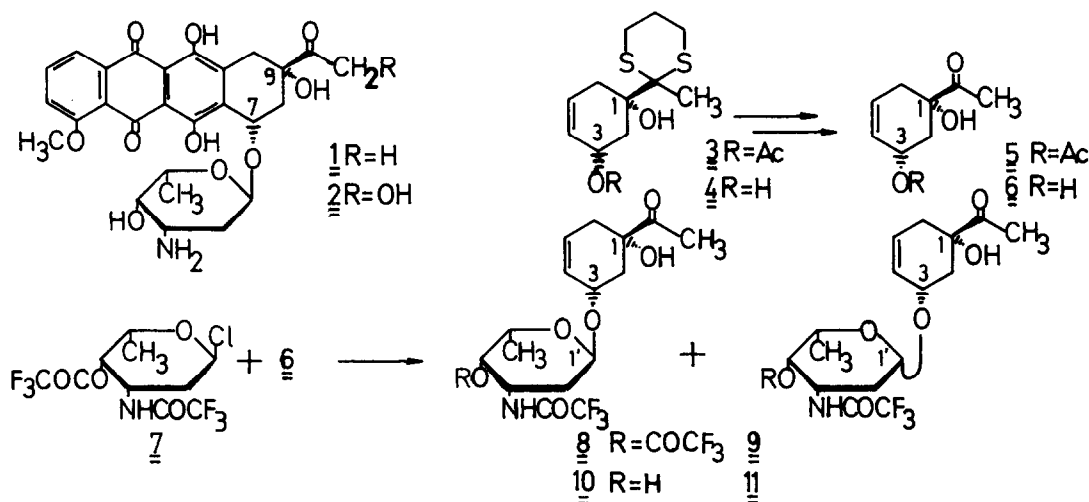
Ingolf Dyong<sup>+</sup> und Rolf Hermann\*

Organisch-Chemisches Institut, Orléans-Ring 23, D-4400 Münster (West-Germany)

Summary: By condensation of (1S,3S)-1-acetyl-cyclohex-4-ene-1,3-diol (6) with daunosaminychlorid 7 predominately the d-L-glycosid 10 is obtained. As an anthracycline model containing all structural elements except those appropriate for intercalation this compound requires interest with respect to the elucidation of its complex formation with DNA.

Das besondere Interesse in jüngster Zeit an Anthracyclin-Antibiotica geht auf ihre cytostatische Wirksamkeit zurück<sup>2)</sup>. Nach Untersuchungen an den klinisch bedeutenden Daunomycin 1 und Adriamycin 2 werden für den Komplexierungsmechanismus mit DNA neben elektrostatischen Wechselwirkungen, sowie Wasserstoffbrückenbindungen vor allem Intercalationen des planaren Chromophors von 1 zwischen Basenpaare der DNA diskutiert<sup>3)</sup>. Ein Daunomycin-Modell vom Typ 10, das allen strukturellen Parametern des nativen Moleküls genügt, nicht aber den planaren Teil der Ringe B bis D enthält, sollte über den Zusammenhang zwischen Intercalation und Komplexstabilität informieren.

Erste Versuche zur Kondensation von Daunosaminychlorid 7<sup>4)</sup> mit dem kürzlich gewonnenen (1S,3S)-1-(2-Methyl-1,3-dithian-2-yl)-cyclohex-4-en-1,3-diol (4)<sup>5)</sup> führten vornehmlich unter Eliminierung zur Bildung des von 7 abgeleiteten N,O-Bistrifluoracetyl-L-daunosaminals.



<sup>+</sup>verstorben am 16. April 1981

Verbesserte Bedingungen waren mit dem entschwefelten Aglycon zu erwarten. Die Abspaltung der Dithianschutzgruppe gelang mit Quecksilberoxid/Quecksilberchlorid in 80%igem Methanol und führte zu 5 (79%,  $[\alpha]_D^{20} = -140^\circ$  (in  $\text{CH}_3\text{OH}$ )), das mit 0.1 m Natriummethylatlösung fast quantitativ zu 6 ( $[\alpha]_D^{20} = -41^\circ$  (in  $\text{CH}_3\text{OH}$ )) umgeestert wurde.

Während sich für dessen Glycosidierung Quecksilbersalze bei Raumtemperatur als zu reaktionsträge erwiesen und bei höherer Temperatur nur Zersetzung bewirkten, trat bei Einsatz schwerlöslicher Silbersalze (Silberoxid, Silbercarbonat) wiederum Glycalbildung auf. Erst durch Umsetzung von 7 mit 6 bei  $-30^\circ\text{C}$  in Methylenchlorid unter Natriumacetat-Pufferung mit Silbertrifluor-methansulfonat<sup>6)</sup> ließ sich die Darstellung eines Anomerengemisches aus 8 und 9 erreichen. Nach Triethylamin-katalysierter Methanolyse bei Raumtemperatur und schichtchromatographischer Abtrennung von mitentstandendem Glycal wurde das  $\alpha$ -L-Derivat 10 und sein  $\beta$ -L-Anomer 11 in 52%iger Ausbeute (Verhältnis 10:11=2.5:1 nach NMR) isoliert. Die Trennung der Anomeren wurde mittels HPLC (RP-18, Elutionsmittel: Buten-2-on/Methanol/Wasser 6:1:9) vorgenommen, wobei beide Anomeren analysenrein anfielen. Aus den spektralen Daten von 10 (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $1'-\text{H } \delta = 5.14$  d,  $J(1',2a') + J(1',2e') = 2.9$  Hz, Keton- $\text{CH}_3$  2.33 s; Ber. ( $\text{M}^+ - \text{COCH}_3$ ) = 338.12144, Gef. m/e = 338.12152;  $[\alpha]_D^{20} = -126.5^\circ$  (c=0.2 in  $\text{CHCl}_3$ )) bzw. 11 ( $1'-\text{H } \delta = 4.66$  dd,  $J(1',2a') = 9.7$ ,  $J(1',2e') = 2.2$  Hz, Keton- $\text{CH}_3$  2.31 s) geht deren  $\alpha$ -L- bzw.  $\beta$ -L-Konfiguration eindeutig hervor. Mit dem Glycosid 10 steht nunmehr ein geeignetes Daunomycin-Modell zum Studium des Intercalationsmechanismus zur Verfügung.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung dieser Arbeit, sowie Prof. F. Arcamone, Mailand, für die Überlassung von Daunosaminhydrochlorid.

#### Literatur:

- 1) 5. Mitteilung über Antibiotikamodelle. 4. Mitteilung: I. Dyong, H. Friege und Th. z. Höhne, Chem. Ber., im Druck.
- 2) F. Arcamone, Lloydia, 40, 45 (1977).
- 3) M. Waring in J. W. Corcoran und F. E. Hahn, Antibiotics III, S. 151 Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1975.
- 4) F. Arcamone, S. Penco und A. Vigevani, Cancer Chemotherapy Rep., Teil 3, 6, 123 (1975).
- 5) I. Dyong, R. Hermann und R. Mattes, Chem. Ber. 113, 1931 (1980).
- 6) S. Hanessian und J. Banoub, Carbohydr. Res. 53, C 13 (1977).

(Received in Germany 21 July 1981)