

- D. C. Appleton, J. McKenna, J. M. McKenna, L. B. Sims, A. R. Walley, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 292 (1976); c) P. J. Crowley, M. J. T. Robinson, M. G. Ward, *Tetrahedron* 33, 915 (1977).
- [4] E. Wyn-Jones, R. A. Pethrick, *Top. Stereochem.* 5, 269 (1970).
- [5] V. M. Gittins, P. J. Heywood, E. Wyn-Jones, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1975, 1642.
- [6] F. A. Bovey, E. W. Anderson, F. P. Hood, R. L. Kornegay, *J. Chem. Phys.* 40, 3099 (1964).
- [7] J. B. Lambert, W. L. Oliver, Jr., B. S. Packard, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 933 (1971).
- [8] F. G. Riddell, J. M. Lehn, J. Wagner, *Chem. Commun.* 1968, 1403.
- [9] F. G. Riddell, J. E. Anderson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1977, 588.
- [10] F. G. Riddell, E. S. Turner, A. Boyd, *Tetrahedron* 35, 259 (1979).
- [11] J. E. Anderson, A. C. Oehlschlager, *Chem. Commun.* 1968, 284.
- [12] J. M. Lehn, *Fortschr. Chem. Forsch.* 15, 311 (1970).
- [13] M. Davis, H. M. Hügel, R. Lakhan, B. Ternai, *Aust. J. Chem.* 29, 1445 (1976).
- [14] S. F. Nelsen, G. R. Weisman, E. L. Clennan, V. E. Peacock, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 6893 (1976).
- [15] S. F. Nelsen, G. R. Weisman, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 1842 (1976).
- [16] F. G. Riddell, A. J. Kidd, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1977, 1816.
- [17] D. Hofner, I. Tamir, G. Binsch, *Org. Magn. Reson.* 11, 172 (1978).
- [18] D. Hofner, S. A. Lesko, G. Binsch, *Org. Magn. Reson.* 11, 179 (1978).
- [19] F. G. Riddell, M. H. Berry, E. S. Turner, *Tetrahedron* 34, 1415 (1978).
- [20] A. R. Katritzky, R. C. Patel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1980, 279.
- [21] S. F. Nelsen, *Acc. Chem. Res.* 11, 14 (1978).
- [22] R. A. Y. Jones, A. R. Katritzky, R. Scattergood, *Chem. Commun.* 1971, 644.
- [23] G. R. Weisman, S. F. Nelsen, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 7007 (1976).
- [24] S. F. Nelsen, G. R. Weisman, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 3281 (1976).
- [25] A. R. Katritzky, R. C. Patel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1979, 984.
- [26] H.-J. Schneider, L. Sturm, *Angew. Chem.* 88, 574 (1976); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15, 545 (1976).
- [27] A. R. Katritzky, V. J. Baker, I. J. Ferguson, R. C. Patel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1979, 143.
- [28] A. R. Katritzky, V. J. Baker, F. M. S. Brito-Palma, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1980, 1734.
- [29] A. R. Katritzky, V. J. Baker, F. M. S. Brito-Palma, I. J. Ferguson, L. Angiolini, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1980, 1746.
- [30] V. J. Baker, I. J. Ferguson, A. R. Katritzky, R. Patel, S. Rahimi-Rastgoo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1978, 377.
- [31] I. J. Ferguson, A. R. Katritzky, R. Patel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1976, 1564.
- [32] J. E. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 6374 (1969).
- [33] A. R. Katritzky, R. C. Patel, D. M. Read, *Tetrahedron Lett.* 1977, 3803.
- [34] I. J. Ferguson, A. R. Katritzky, D. M. Read, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1976, 1861; A. R. Katritzky, R. C. Patel, F. M. S. Brito-Palma, F. G. Riddell, E. S. Turner, *Isr. J. Chem.* 29, 150 (1980).
- [35] R. A. Y. Jones, A. R. Katritzky, A. R. Martin, S. Saba, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1974, 1561.
- [36] A. R. Katritzky, R. C. Patel, F. G. Riddell, E. S. Turner, noch unveröffentlicht.
- [37] A. R. Katritzky, R. C. Patel, *Heterocycles* 9, 263 (1978); F. G. Riddell, E. S. Turner, *ibid.* 9, 267 (1978); A. R. Katritzky, R. C. Patel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1979, 993; F. G. Riddell, E. S. Turner, *J. Chem. Res. (S)* 1978, 476.
- [38] F. G. Riddell, E. S. Turner, *Heterocycles* 9, 267 (1978); F. G. Riddell, E. S. Turner, A. R. Katritzky, R. C. Patel, F. M. S. Brito-Palma, *Tetrahedron* 35, 1391 (1979).
- [39] V. J. Baker, A. R. Katritzky, J.-P. Majoral, A. R. Martin, J. M. Sullivan, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 5748 (1976).
- [40] A. R. Katritzky, I. J. Ferguson, R. C. Patel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1979, 981.

ZUSCHRIFTEN

Zuschriften sind kurze vorläufige Berichte über Forschungsergebnisse aus allen Gebieten der Chemie. Vom Inhalt der Arbeiten muß zu erwarten sein, daß er aufgrund seiner Bedeutung, Neuartigkeit oder weiten Anwendbarkeit bei sehr vielen Chemikern allgemeine Beachtung finden wird. Autoren von Zuschriften werden gebeten, bei Einreichung ihrer Manuskripte der Redaktion mitzuteilen, welche Gründe in diesem Sinne für eine vordringliche Veröffentlichung sprechen. Die gleichen Gründe sollen im Manuskript deutlich zum Ausdruck kommen. Manuskripte, von denen sich bei eingehender Beratung in der Redaktion und mit auswärtigen Gutachtern herausstellt, daß sie diesen Voraussetzungen nicht entsprechen, werden den Autoren mit der Bitte zurückgesandt, sie in einer Spezialzeitschrift erscheinen zu lassen, die sich direkt an den Fachmann des behandelten Gebietes wendet.

Synthese von (±)-13-Desoxo-11-desoxy-daunorubicin^[**]

Von Karsten Krohn^[*]

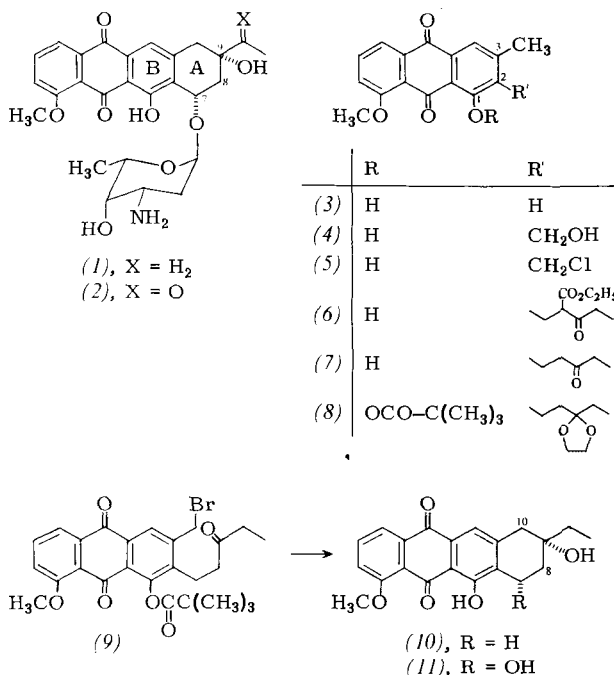
Professor Albert Mondon zum 70. Geburtstag gewidmet

Bei der Suche nach neuen Anthracyclin-Antibiotica isolierten Arcamone et al.^[1] 13-Desoxo-11-desoxy-daunorubicin (1) und 11-Desoxy-daunorubicin (2), das im Tierversuch besonders günstige Antitumor-Wirkung aufwies.

Die Synthese der Anthracyclinone mit nur einer Hydroxygruppe am Ring B, die sich vom Chromophor des 1,8-Dihydroxy-9,10-anthrachinons ableiten, bereitet nach bekannten Methoden Schwierigkeiten^[2]. Mit einer neuen Variante der Cyclisierung zweifach alkylierter Anthrachinone^[3] konnte

[*] Prof. Dr. K. Krohn
Institut für Organische Chemie und Biochemie,
Abt. Biochemie, der Universität
Martin-Luther-King-Platz 6, D-2000 Hamburg 13
Neue Adresse:
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität
Schleinitzstraße, D-3300 Braunschweig

[**] 17. Mitteilung über synthetische Anthracyclinone. – 16. Mitteilung: [4].



jetzt erstmals das natürlich vorkommende 13-Desoxy-11-desoxy-daunorubicin (11) hergestellt werden.

Ausgangsmaterial war der gut zugängliche 8-O-Methylether (3) des Chrysophanols^[4]. Hydroxymethylierung von (3) mit Formaldehyd in *o*-Stellung zur freien Phenolgruppe mit einer modifizierten Marschalk-Reaktion^[5] ergab den Benzylalkohol (4) in 82% Ausbeute (Zers. ab 190 °C). Die Reaktion von (4) mit Sulfinylchlorid führte quantitativ zur Chlormethylverbindung (5) (Fp=135 °C), die sich mit 3-Oxovaleriansäure-ethylester (EtONa, 50 °C, 1 h) zum β -Ketoester (6) (Fp=130 °C; 97%) umsetzen ließ. Durch Verseifung zur Säure und Decarboxylierung (160 °C, 15 min) erhielt man als zentrale Zwischenstufe das Keton (7) (Fp=155–156 °C, 94%). Um bei der geplanten Umsetzung mit *N*-Bromsuccinimid selektiv nur die Methylgruppe an C-3 zu funktionalisieren, wurden die α -Stellungen zur Ketogruppe durch Herstellung des Ethylenacetals geschützt (Fp=154–155 °C, 96%). Die konkurrierende Benzylstellung der Seitenkette an C-2 konnte durch Bildung des Pivaloats (8) (Fp=143 °C, 94%) sterisch abgeschirmt werden. Bei der anschließenden lichtinduzierten Bromierung von (8) mit *N*-Bromsuccinimid entstand vorwiegend das Monobrom-Produkt (9) (Fp=141–142 °C, 70%). Der Ringschluß zum Anthracyclinon (10) (Fp=185–186 °C) gelang in 63% Ausbeute durch Umsetzung von (9) mit Magnesium, das zuvor mit 1,2-Dibromethan aktiviert worden war. Wie in früheren Beispielen^[5b] ist die Cyclisierung besonders gut im ¹H-NMR-Spektrum von (10) an den Kopplungen der C-8-Protonen zu erkennen^[6].

Zur Einführung einer Hydroxygruppe an C-7 wurde (10) unter Lichteinwirkung bromiert; die labilen Produkte wurden ohne Isolierung in 0.5N NaOH gelöst. Neben Aromatisierungsprodukt konnte das in stereoselektiver Reaktion ausschließlich gebildete racemische 7,9-*cis*-Diol (11) (Fp=216 °C) in 62% Ausbeute isoliert werden. Seine chromatographischen und spektroskopischen Eigenschaften stimmten mit denen des Naturstoffs überein^[7]. – Ausgehend von (9) sollte auch die Synthese der pharmakologisch wichtigen Gruppe der Akalavinone^[8] möglich sein.

Eingegangen am 13. November 1980 [Z. 765]

[1] F. Arcamone, G. Cassinelli, F. DiMatteo, S. Forenza, M. C. Ripamonti, G. Rivola, A. Vigevari, J. Clardy, T. McCabe, J. Am. Chem. Soc. 102, 1462 (1980).

[2] Übersicht: T. R. Kelly, Annu. Rep. Med. Chem. 14, 288 (1979).

[3] K. Krohn, M. Radeloff, Chem. Ber. 111, 3823 (1978).

[4] K. Krohn, Tetrahedron Lett. 1980, 3557.

[5] a) C. Marschalk, F. Koenig, N. Ouroussoff, Bull. Soc. Chim. Fr. 3, 1545 (1936); b) K. Krohn, B. Behnke, Chem. Ber. 113, 2994 (1980).

[6] (10), ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): δ =1.75 (dt, J_{gem} =13.3, $J_{7,8}$ =7.8, $J_{7,9}$ =8.0 Hz; 1H, 8a-H), 1.94 (dt, J_{gem} =13.3, $J_{7,8}$ =5.6, $J_{7,9}$ =5.5, $J_{8e,10e}$ =1.0 Hz; 1H, 8e-H).

[7] Für eine Probe (11) danke ich Prof. F. Arcamone (Farmitalia, Mailand).

[8] Übersicht: H. Brockmann, Fortsch. Chem. Org. Naturst. 21, 121 (1963); T. Oki, J. Antibiot. 30, S-70 (1977).

Modellreaktionen zur stereokontrollierten Synthese von Aminopolyolen; Reduktion von Isoxazolen mit freier oder geschützter Hydroxygruppe in 4-Position oder in Seitenketten^[**]

Von Volker Jäger, Wilfried Schwab und Volker Buß^[*]

Professor Siegfried Hünig zum 60. Geburtstag gewidmet

Die γ -Aminoalkohol-Gruppierung ist Bestandteil vieler natürlicher Aminopolyole, z. B. von hydroxylierten Aminosäuren, Sphingolipidbasen oder Aminoalkoholen. Einfache γ -Aminoalkohole (4) lassen sich aus Alken- und Nitriloxid-Bausteinen (1) und (2) über die Isoxazoline (3), bei denen es sich um verkappte Aldole (β -Hydroxyketone) handelt, gezielt herstellen^[1]. Dabei kann der Reduktionsschritt mit LiAlH₄/Ether^[2] in vielen Fällen in präparativ brauchbarer Diastereoselektivität ($\approx 3:1$ ^[3]) durchgeführt werden, wobei ungewöhnlich hohe 1,3-asymmetrische Induktion verzeichnet wurde. Bei der Reduktion von *cis/trans*-4,5-Dimethylisoxazolen wird Additivität der Einzel-Substituenteneffekte ($\Delta\Delta G^\ddagger$ -Werte) beobachtet^[1].

Es lag deshalb nahe, die Isoxazolin-Route bei der Synthese komplizierterer, natürlicher Aminoalkohole anzuwenden. Sind Aminodesoxyhexosen wie (5) das Fernziel, so ist zunächst die Ein- und Mitführung weiterer O-Funktionen in (3) erforderlich.

O-Funktionen in den Seitenketten von (3) – gestrichelt eingerahmte Bereiche in (5) – lassen sich in freier oder geschützter Form über die Cycloadditionskomponenten einführen^[1d,4]; für Derivate mit zentraler Hydroxygruppe – OH-Gruppe im Kasten in (5) – bietet die Hydroxylierung von Isoxazolin-4-Anionen einen Zugang^[5]. Wesentlich für die Lösung des gestellten Problems bleibt also, den Einfluß von freien und geschützten Hydroxygruppen in Seitenketten und in 4-Stellung von Isoxazolen auf die Stereoselektivität des Reduktionsschrittes zu klären. Die wichtigsten Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Die LiAlH₄-Reduktion der 5-Tetradecyl-Derivate (3a)–(3d), die als Modelle für die Synthese von Phytosphingosin^[5] untersucht wurden, ergab im einfachsten Fall (3a) ein 88:12-Gemisch der diastereomeren 2-Amino-4-octadecanole β -(4)/ α -(4). Eine 3-Hydroxymethylgruppe wie in (3b) erniedrigt die Diastereoselektivität (Tabelle 1). Dies ließ sich durch Blockieren der Hydroxygruppe, z. B. als 2-Tetrahydropyranyl(THP)- oder *tert*-Butylether wie in (3c) bzw. (3d), soweit vermeiden, daß wieder brauchbare Diastereomerenverhältnisse resultierten (Tabelle 1).

Bei der Reduktion von (3e) bewirkt die 5-Hydroxymethylgruppe eine Hydridübertragung vorwiegend von der Substituentenseite her: Für (4e) fanden wir ein β/α -Verhältnis von 37:63 und damit eine – wenn auch präparativ nicht befriedi-

[*] Prof. Dr. V. Jäger [†], Dr. W. Schwab, Dr. V. Buß
Institut für Organische Chemie der Universität Gießen

[†] Korrespondenzautor; Neue Adresse:
Institut für Organische Chemie der Universität
Am Hubland, D-8700 Würzburg

[**] Synthesen mit Isoxazolen, 9. Mitteilung. Teil der Dissertation von V. B. (1979) und W. S. (1981). Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt. – 8. Mitteilung: H. Grund, V. Jäger, J. Chem. Res. (S) 1979, 54; (M) 1979, 649.