

Professor Albert Mondon zum 70. Geburtstag gewidmet

Die bemerkenswerten Antitumor-Eigenschaften der Anthracyclin-Antibiotica haben auch die Synthesechemiker auf den Plan gerufen und in den letzten Jahren zu intensiver Aktivität auf diesem Gebiet geführt. Wegen der oft extremen Toxizität wurden der Substanzklasse ursprünglich wenig Chancen eingeräumt. Es gelang aber, teils durch mikrobielle Methoden (neue Stämme, Mutanten), teils durch halbsynthetische Modifikationen, den schmalen Grat zwischen Toxizität und gewünschter Wirkung so zu verbreitern, daß die Anthracycline heute den ersten Platz bei der Behandlung von Krebserkrankungen einnehmen (über 20% Marktanteil). Wie hoch dabei die Anforderungen an moderne Cytostatica sind, zeigt die Tatsache, daß von über 600 000 seit 1955 im Tiermodell getesteten Substanzen nur ca. 40 den Weg in die Klinik geschafft haben. Im klinischen Test befinden sich inzwischen auch einige totalsynthetische Anthracycline. Daß die Beschäftigung der Synthesechemie mit dieser Substanzklasse darüber hinaus auch allgemeine Fortschritte bei der Lösung regio- und stereochemischer Probleme linear anellierter Ringsysteme gebracht hat, wird diese Übersicht zeigen.

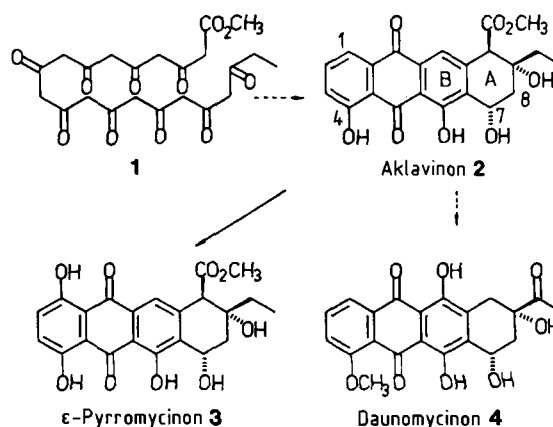
1. Struktur und Nomenklatur

Anthracyclinone sind die Aglycone der Anthracycline. Durch die eingehenden Untersuchungen der farbigen Metaboliten von *Streptomyces purpurascens* in der Arbeitsgruppe von Brockmann^[1a] sind die grundlegenden Anthracyclinon-Typen strukturell aufgeklärt worden. Während sich ihre Zahl durch die Einbeziehung anderer *Streptomyces*-Arten nur geringfügig erhöhte^[1b,c], ist die Zahl der Anthracycline, die bis zu acht glycosidisch gebundene Zuckerkomponenten enthalten können, inzwischen auf über zweihundert gewachsen^[2].

Die strukturellen Variationsmöglichkeiten seien anhand eines Biogeneseschemas an wenigen Beispielen erläutert (weitere Einzelheiten vgl. Übersichten zur Struktur^[1,2] und zur biologischen Wirkung^[3]). Die Arbeiten von Ollis et al.^[4a] zur Biogenese von ϵ -Pyrromycinon 3 haben gezeigt, daß Polyketide wie 1, die aus neun Acetat-Einheiten und einer Propionat-Einheit aufgebaut sind, als Vorstufen der von *Streptomyces*-Arten produzierten Anthracyclinone angenommen werden können. Spätere Arbeiten^[4b-f] (Übersicht^[4g]), besonders ¹³C-Markierungsstudien, haben weitere Einzelheiten des Weges über Aklavinon 2 zu Daunomycinon 4 aufgezeigt (Schema 1).

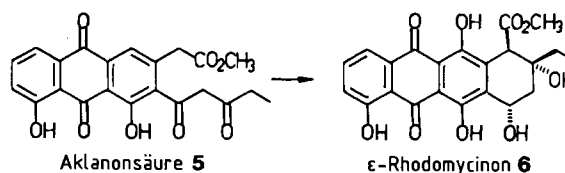
Nach neuen Erkenntnissen ist Aklavinon 2 (oft in Form seiner *O*-Glycoside) eine frühe Anthracyclinon-Vorstufe, die von bestimmten *Streptomyces*-Arten unter Hydroxylierung des Ringes D weiter zu Glycosiden von ϵ -Pyrromycinon 3 (*Actinosporangium* sp.)^[2f] oder unter Hydroxylierung des Ringes B und Oxidation der Seitenkette zu Daunomycinon 4 (*Streptomyces peucetius*)^[3c-f] umgewandelt wird.

Eine besonders interessante Variante ist der Einbau der tricyclischen Aklanonsäure 5 in ϵ -Rhodomycinon 6 durch bestimmte *Streptomyces*-Mutanten^[4h]. Obwohl dieser Be-



Schema 1.

fund ähnlich wie bei den tricyclischen Tetracyclin-Vorstufen (Prätetramiden)^[5] nicht dem normalen Biogeneseweg zu entsprechen braucht, so eröffnet er doch auch interessante neue Synthesemöglichkeiten (siehe z. B. Abschnitt 4.1.1).



Wegen ihrer unterschiedlichen Stellung in der Biogenese und auch wegen einiger chemischer Eigenschaften, die sich auf die Synthese-Strategien auswirken, haben wir die Anthracyclinone mit Estergruppe als Typ B (z. B. 2, 3, 6) und ohne Estergruppe (z. B. 4) als Typ A bezeichnet^[6]. Ansonsten halten wir uns bei der Bezifferung und Bezeichnung der Ringe A–D (siehe Formel 2) an den Vorschlag von Brockmann^[1a], da auf diese Weise die Typen A und B

[*] Prof. Dr. K. Krohn
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität
Hagenring 30, D-3300 Braunschweig

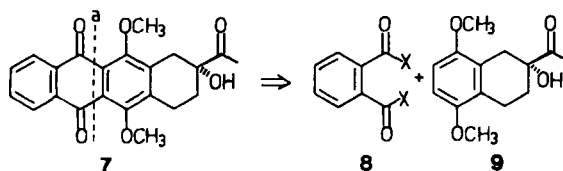
einheitlich benannt werden können. Bei der systematischen IUPAC-Nomenklatur (siehe z. B. ^{17,8)}) hängt die Bezifferung des Naphthacengerüsts dagegen vom Substitutionsmuster ab. Da enantioselektive Synthesen auch bei Anthracyclinen im Kommen sind und um Verwechslungen mit racemischen Produkten zu vermeiden, folgen wir hier ferner bei der Kennzeichnung von racemischen Gemischen und Enantiomeren einem Vorschlag von Quinkert et al.¹⁹⁾ Danach gibt zum Beispiel **4** die absolute Konfiguration von Daunomycinon wieder; *ent*-**4** steht für das Enantiomer von **4** und *rac*-**4** für racemisches Daunomycinon.

2. Totalsynthesen

Bei der Synthese von Anthracyclinen sind Probleme der Stereochemie des hydrierten Ringes A mit zwei, drei oder vier Chiralitätszentren zu lösen. Eine nicht minder reizvolle Aufgabe bietet jedoch die Regiochemie der Substituenten des Anthrachinonteils. Es gilt, bei der Synthese für die richtige Anordnung insbesondere der relativ weit entfernten Substituenten der Ringe A und D zu sorgen (siehe Schema 1). Beide Aufgaben müssen bei einer erfolgreichen Synthese bestmöglich koordiniert werden, denn eine Trennung der oft extrem schwerlöslichen isomeren Tetracyclen ist bestenfalls in sehr kleinem Maßstab möglich. Diese zusätzliche Schwierigkeit, die dem Syntheschema einer Publikation oft nicht anzusehen ist, wird mit den nachfolgend besprochenen Methoden naturgemäß unterschiedlich gut gelöst. Mit der Einteilung in kationische Reaktionen (Friedel-Crafts-Reaktionen), Diels-Alder-Reaktionen und anionische Reaktionen (radikalische Reaktionen fanden bisher in der Anthracyclin-Synthese keine Anwendung) folgen wir einer methodisch orientierten älteren Übersicht von Kelly^{10a)} (weitere Übersichten zur Synthese siehe ^{3c, 10)}).

2.1. Friedel-Crafts-Reaktionen

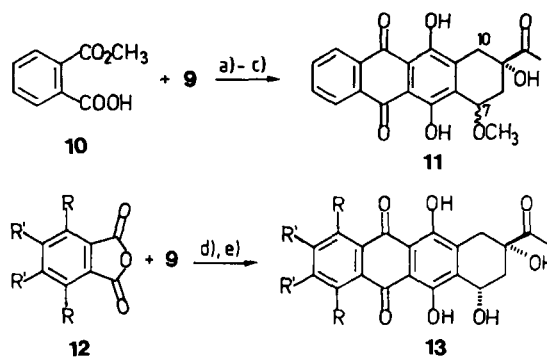
Soll eine Friedel-Crafts-Reaktion zum Aufbau des tetracyclischen Anthracyclin-Gerüsts nach Art der üblichen Anthrachinon-Synthese¹¹⁾ angewendet werden, so liegt das im Retrosyntheschema 2 gezeigte Verfahren nahe. Es ist zweckmäßig, die Knüpfung neuer Bindungen zwischen den Ringen B und C (Bindungsbruch „a“ in **7**) zu wählen, um die Friedel-Crafts-Acylierung durch den donorsubstituierten, partiell hydrierten AB-Baustein **9** zu erleichtern. Auch wenn in der Praxis oft Eintopf-Verfahren (z. B. AlCl₃/NaCl-Schmelze¹²⁾) gewählt werden, so verläuft die Acylierung durch das Phthalsäurederivat **8** doch prinzipiell zweistufig, wobei der erste Schritt das Aren (den zukünftigen Ring B) für einen zweiten elektrophilen Angriff desaktiviert. Deshalb sind in der Regel drastische Reaktionsbedingungen nicht zu umgehen.



Schema 2.

Nun verfügen Daunomycinon und seine Analoga im Gegensatz zu den meisten anderen Anthracyclinen mit Ethyl- oder Methyl-Seitenkette über eine Acetylgruppe, die dem Molekül eine besondere Stabilität verleiht. Die Carbonylgruppe erschwert die Entstehung einer positiven Partialladung am benachbarten tertiären C-Atom und dadurch die sauer katalysierte Dehydratisierung, die bei den anderen Anthracyclinen sehr leicht stattfindet¹¹⁾. Aufgrund dieser besonderen Stabilität war die erste Synthese von 7-*O*-Methyl-4-desmethoxydaunomycinon *rac*-**11** von Wong et al.¹³⁾ möglich, in der der Phthalsäure-halbesther **10** (DC-Baustein) und *rac*-**9** (AB-Baustein) über eine stufenweise Friedel-Crafts-Reaktion zu *rac*-**11** zusammengefügt wurden (Schema 3).

Die Friedel-Crafts-Reaktion mit den symmetrisch substituierten Phthalsäure-anhydriden **12a–12f** gelingt auch in einem Eintopf-Verfahren. Bis heute sind neben dem inzwischen im kg-Maßstab von der Farmitalia hergestellten 4-Desmethoxydaunomycinon (*rac*-**13a**) noch die Derivate *rac*-**13b** bis *rac*-**13f** bereitet worden¹¹⁾ (Schema 3).

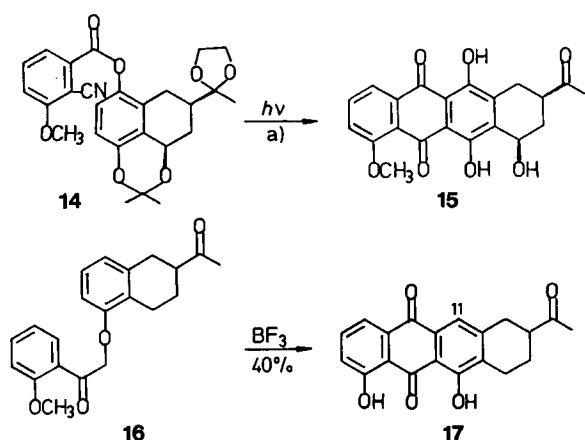


Schema 3. a) 1) (CF₃CO)₂; 2) HF. b) 1) HOCH₂CH₂OH, H⁺; 2) *N*-Bromsuccinimid (NBS); 3) CH₃OH. c) AlCl₃. d) NaCl/AlCl₃, 180 °C, 2 min. e) Hydroxylierung an C-7. – a, R = R' = H; b, R = H, R' = CH₃; c, R = H, R' = Cl; d, R = CH₃, R' = H; e, R = Cl, R' = H; f, R + R' = –CH=CH–CH=CH–.

Außer der Begrenzung auf Daunomycinon-Typen ermöglichen die drastischen Friedel-Crafts-Bedingungen auch nicht den Einsatz zweifach hydroxylierter AB-Bausteine. Die *cis*-ständige Hydroxygruppe an C-7 ist aber von großer Bedeutung, da an dieser Position die für die biologische Wirkung wichtigen Zucker gebunden sind. Das Problem der Hydroxylierung der Benzylstellung wurde deshalb gleich zu Beginn der Anthracyclin-Synthesen deutlich. Der entscheidende, auch heute noch gebräuchliche Schritt ist die radikalische Bromierung der Benzylstellung gefolgt von Solvolysen-Reaktionen. Wong et al.¹³⁾ benötigten drei Schritte, um von einer 7-Desoxy-Vorstufe zu Gemischen der Epimere *rac*-**11** zu gelangen. Umsetzungen an Daunomycinon-Vorstufen mit Silbertrifluoracetat führten ebenfalls zu einem 5:2-Gemisch von Epimeren, das sich mit Trifluoressigsäure zu einem Verhältnis von etwa 6:1 zugunsten der natürlichen 7,9-*cis*-Konfiguration äquilibrieren läßt¹⁴⁾ (Gesamtausbeute ca. 50%). Die Größe der Ansätze wird in der Praxis durch die Schwerlöslichkeit der hydroxylierten Tetracyclen sowohl bei der Bromierung in Tetrachlormethan als auch bei der notwendigen chromatographischen Trennung begrenzt. Zwar läuft die Bromierung besser löslicher 7-*O*-Acetate stereoselektiv zu den *trans*-Bromiden (80–85%) ab, aber eine chromatographi-

sche Trennung der Solvolysen-Produkte (*cis*:*trans* = 41:20) kann nicht umgangen werden^[15]. Eine höhere *cis*-Selektivität wird durch die Ketalisierung der Seitenkette und anschließende Bromierung und Solvolyse mit Natronlauge erreicht (43%)^[16]. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die C-7-Hydroxylierung immer dann problematisch bleibt, wenn die andere Benzylstellung (C-10) nicht durch einen Substituenten wie eine Hydroxy- oder eine Estergruppe besetzt ist. Beispiele sind alle Anthracyclinone vom Typ B wie ϵ -Rhodomycinon **6** (siehe z. B. Abschnitt 4.1.1).

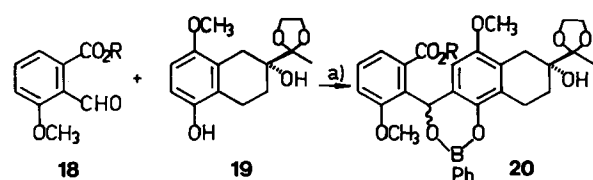
Die dritte Einschränkung bei Friedel-Crafts-Reaktionen ist die mangelnde Regioselektivität beim Einsatz nicht symmetrisch substituierter Phthalsäure-Derivate. So scheiterte ein Versuch der regioisomeren Islandicin-Synthese^[17] an der Hayashi-Umlagerung ebenso wie die BF₃-katalysierte Fries-Verschiebung^[18], und auch bei der ersten Totalsynthese des Daunomycinons von Wong et al.^[19], die sich eng an Schema 3 anlehnt, war eine Trennung von Regioisomeren notwendig (vgl. ^[20]). Dagegen ließ sich unter den milderen Bedingungen der photochemischen Fries-Verschiebung^[21] von **14** zu **15** und bei der BF₃-Behandlung der Vorstufe **16**, die zur 11-Desoxy-Verbindung **17** führt^[22], eine Regioselektivität beobachten (Schema 4).



Schema 4. a) Zwei weitere Stufen, 11%.

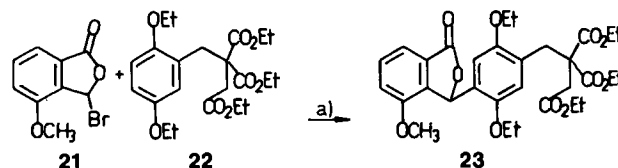
Eine regioselektive Verknüpfung gelingt auch in Gegenwart von Phenylboronsäure bei der Reaktion des Aldehyds **18** mit *rac*-**19** zum Diastereoisomeren-Gemisch *rac*-**20**, das in neun weiteren Schritten in *rac*-Daunomycinon *rac*-**4** übergeführt wird^[23]. Der präparative Aufwand entsteht hierbei weitgehend bei der Synthese der nicht symmetrisch substituierten Arene **18** und **19** (Schema 5). Bei der Friedel-Crafts-Acylierung verhindert die Phenylboronsäure offenbar die sonst übliche Umlagerung (vgl. auch Lit. ^[24]).

Ein regioselektiver Aufbau des Grundgerüsts ist auch mit der unter milderen Bedingungen verlaufenden Friedel-



Schema 5. a) Phenylboronsäure, Propionsäure, Benzol, 20 h Sieden.

Crafts-Alkylierung möglich, die von F. Johnson et al. untersucht wurde^[25]. Schlüsselschritt ist die SnCl₄-katalysierte Friedel-Crafts-Alkylierung von 3-Brom-4-methoxyphthalid *rac*-**21**. Diese Reaktion findet in *p*-Stellung zum aktivierenden Alkylsubstituenten in **22** statt. Das Addukt *rac*-**23**^[25a] wird in elf weiteren Stufen in racemisches Daunomycinon *rac*-**4** übergeführt^[25b] (Schema 6). Die Beispiele machen deutlich, daß die geforderte Regioselektivität bei kationischen Cyclisierungen nicht ohne erheblichen präparativen Aufwand zu erreichen ist!



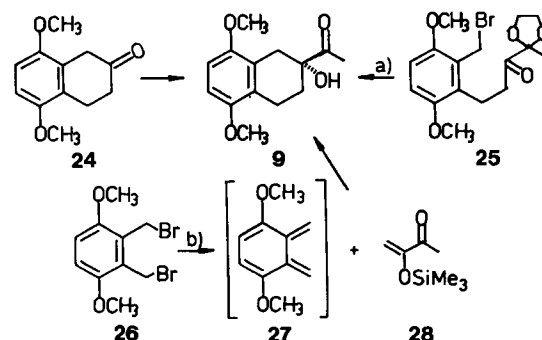
Schema 6. a) SnCl₄, CH₂Cl₂, 25°C, 6 h.

Ein entscheidendes Kriterium moderner Totalsynthesen ist die Möglichkeit zur enantioselektiven Reaktionsführung. Über die Racemisierung bei der Umsetzung des enantiomerenreinen Bausteins **9** gibt es widersprüchliche Angaben. Während Arcamone et al.^[12] und Rao et al.^[26] bei der Friedel-Crafts-Reaktion von **9** mit Phthalsäurederivaten keine Racemisierung feststellen, verläuft nach Terasima et al.^[27] und Russell et al.^[28] die Umsetzung nicht racemisierungsfrei (70–81% *ee*). Die racemisierungsfreie Kupplung enantiomerenreiner AB-Bausteine ist jedoch mit anderen Methoden durchaus möglich. Es seien deshalb an dieser Stelle Synthesen von Schlüssel-Verbindungen unter Betonung enantioselektiver Methoden vorgestellt.

2.2. Synthesen von AB-Bausteinen

Einen raschen Zugang zu *rac*-**9** ermöglicht die Addition von Organometallverbindungen an das β -Tetralon **24**, das zum Beispiel sehr einfach über eine Diels-Alder-Reaktion von Benzochinon mit 2-Methoxy-^[29] oder 2-Chlor-1,3-butadien^[20] erhalten wird. Als Acetylanion-Äquivalente dienen Ethynylmagnesiumbromid^[20,30], 2-(Trimethylsilyl)ethynylcer(III)-Reagentien^[31], lithiierte 2-Methyl-1,3-dithiane^[32] oder Methoxyvinylolithium^[29] (Schema 7).

Sehr direkt erhält man *rac*-**9** auch durch Barbier-Reaktion von **25**^[33] oder durch Diels-Alder-Reaktion des intermediären *o*-Chinodimethans **27** mit 3-(Trimethylsiloxy)-3-



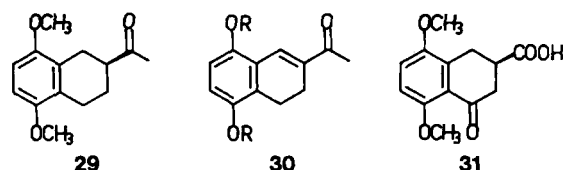
Schema 7. a) Mg, 20°C, 6 h. b) 1) Zn, Dimethylformamid (DMF) oder CrCl₂; 2) HOAc, 45°C, 2 h.

buten-2-on **28**^[34]. Besonders hoch sind die Ausbeuten (85%), wenn **27** aus dem Dibromid **26** mit Chrom(II)-chlorid erzeugt wird^[35] (Schema 7). Die Barbier-Reaktion und die Diels-Alder-Reaktion lassen sich mit gutem Erfolg auch auf Tetracyclen übertragen (siehe Abschnitt 3.1 und 4.1).

Viel genutzte Bausteine sind auch die durch Cyclisierung offenkettiger Vorstufen erhältlichen Bicyclen (oder deren Derivate) *rac*-**29**^[13, 20, 26, 36–38], **30**, R = PhCH₂, CH₃^[26, 27, 39–42] und *rac*-**31**^[13, 43, 44], die mit geeigneten Methoden in enantiomerenreine Produkte umgewandelt werden können.

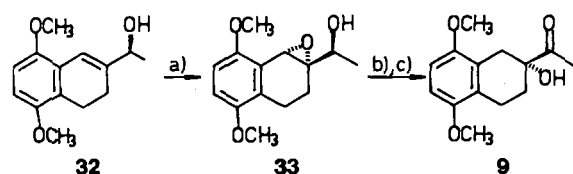
Die fehlende tertiäre Hydroxygruppe in **29** oder **31** kann wegen der Aktivierung durch das benachbarte Zentrum, z. B. durch Oxygenierung des entsprechenden Enolats nach *Gardner et al.*^[45], eingeführt werden, was ebenso glatt auf der Stufe der Tetracyclen gelingt (siehe z. B. Abschnitt 3.1). Von großem präparativem Wert ist auch der wahlweise Ersatz der Methoxygruppe in **30** durch eine selektiv abspaltbare Benzyloxygruppe; dies bietet die Möglichkeit zur Herstellung von Chinon-Monoacetalen^[40, 41].

Besondere Aufmerksamkeit soll jedoch der Herstellung enantiomerenreiner AB-Bausteine geschenkt werden. Dazu bieten sich zunächst die klassischen Racemattrennungen an, die besonders einfach mit dem Brucin-Salz einer von **31** abgeleiteten Säure gelingen^[46]. Vorstufen mit Acetyl-Seitenkette wie **9** lassen sich über diastereomere Schiff-Basen mit (–)-1-Phenylethylamin in die Enantiomere trennen^[43, 47].



Für die kinetische Racematspaltung bietet sich der aus **30** erhältliche Allylalkohol **32** unter Anwendung der Sharpless-Epoxidierung^[48] an. Das racemische **32** wird unter den von *Sharpless* definierten Bedingungen mit unterschiedlicher Geschwindigkeit umgesetzt. Neben fast enantiomerenreinem **33** bleibt nicht umgesetztes *ent*-**32** in Lösung^[26]. Zur Abtrennung von *ent*-**32** wird das zersetzliche Epoxid **33** zu einem Diol reduziert, das sich mit *Fetizon's* Reagens^[26] oder Dimethylsulfoxid-Schwefeltrioxid^[27] zum enantiomerenreinen AB-Baustein **9** oxidieren läßt. Das „falsche“ Isomer *ent*-**32** kann nach Inversion zu **32** nach der Methode von *Mitsunobu*^[49] dem Prozeß wieder zugeführt werden (Schema 8).

Alternativ kann **9** durch stereoselektive Reduktion von *rac*-**9** mit Bäckerhefe (*Saccharomyces cerevisiae*) gewonnen

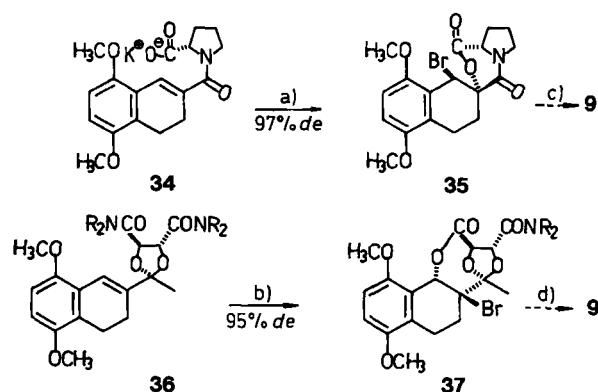


Schema 8. a) *t*BuOOH, Ti(O*i*Pr)₄, (+)-Diisopropyltartrat, –55 °C. b) LiAlH₄. c) Ag₂CO₃ oder Dimethylsulfoxid (DMSO), SO₃.

werden. Man erhält diastereomere Diole, die nach chromatographischer Trennung zu **9** reoxidiert werden^[50].

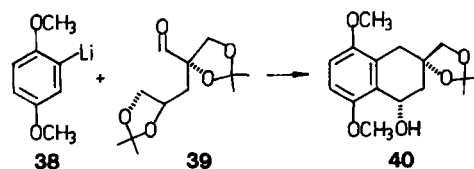
Asymmetrische Synthesen unter Verwendung chiraler Hilfsstoffe sind vor allem im Arbeitskreis von *Terashima* ausgearbeitet worden. Bewährt hat sich die in Gegenwart von (–)-*N*-Methylephedrin bei –78 °C durchgeführte Reduktion des prochiralen α,β-ungesättigten Ketons **30**, R = CH₃, mit LiAlH₄ zu **32** (92% *ee*), gefolgt von stereoselektiver Sharpless-Epoxidierung (90% *de*) zu **33**^[27], das dann wie in Schema 8 gezeigt zu **9** umgewandelt wird.

Bei einer weiteren Methode findet der entscheidende Chiralitätstransfer auf das tertiäre Zentrum bei der Bromlactonisierung des Prolin-Derivats **34** zu **35**^[51] (vgl. auch ^[52]) oder des Weinsäureamidacetals **36** zu **37** statt^[53a]. Der Diastereomerenüberschuß beträgt in beiden Fällen nach Abspaltung der Hilfsreagentien über 95% (Schema 9; zur Übertragung der letzten Methode auf Tetracyclen vgl. ^[53b]).



Schema 9. a) NBS. b) *N*-Bromacetamid. c) Vier Stufen, 66%. d) Drei Stufen, 47%.

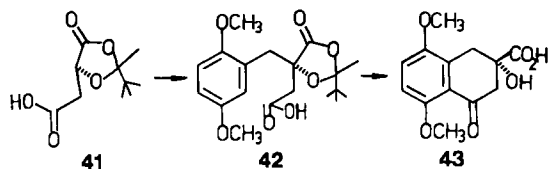
Ein weiterer Weg zur Synthese enantiomerenreiner Produkte ist der Einbau von Derivaten aus dem „chiral pool“ der Natur. *Florent et al.*^[54] erhielten den AB-Baustein **40** durch Addition des in fünf Stufen aus α-D-Isosaccharinolacton^[55] erhältlichen Aldehyds **39** an die Aryllithium-Verbindung **38** (Schema 10; analoge Reaktionen zu Tetracyclen siehe Abschnitt 4.1.1^[55]).



Schema 10.

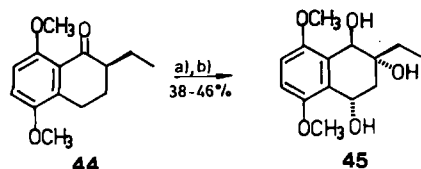
In unserem Arbeitskreis konnten wir die hochfunktionalisierte, enantiomerenreine α-Hydroxysäure **43** unter Einbau von L-Äpfelsäure in nur drei Stufen bereiten^[56]. Im Acetal **41** ist die chirale Information vom racemisierbaren Zentrum auf ein nicht enolisierbares tertiäres C-Atom des Fünfrings verlagert^[57]. Die stereoselektive Alkylierung liefert **42**; es folgt die Cyclisierung zu **43** (Schema 11).

Wie schon erwähnt, ermöglichen hochfunktionalisierte AB-Bausteine mit benzylicher Hydroxygruppe eine besonders konvergente Anthracyclinon-Synthese, da nachträgliche Funktionalisierungen am Tetracyclus entfallen.



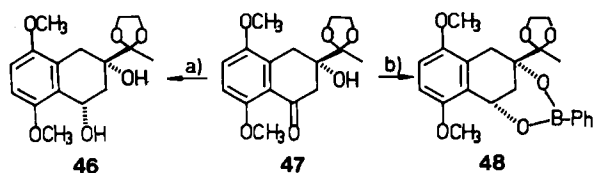
Schema 11.

Gleich zwei Hydroxygruppen werden bei der Oxygenierung in die durch die Carbonylgruppe aktivierten Positionen des Arens **44** eingeführt. LiBH_4 -Reduktion liefert selektiv (8.6 : 1) das 1,2-*trans*-Diol **45**^[58] (Schema 12; weitere AB-Bausteine mit *Ethyl*-Seitenkette vgl. ^[59,60]).



Schema 12. a) KOtBu , P(OEt)_3 , O_2 . b) LiBH_4 , Toluol.

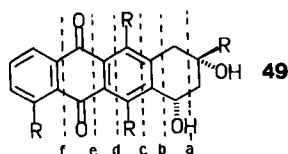
Hochstereoselektiv verläuft auch die Reduktion des Ketons **47** mit Kaliumselectrid zum 1,3-*cis*-Diol **46**^[43]. Jedoch führt auch das billigere Reduktionsmittel LiBH_4 zum Ziel, wenn man das Epimerengemisch nachträglich mit Phenylboronsäure äquilibriert^[44] (Schema 13).



Schema 13. a) $\text{K[sBu}_3\text{BH]}$ (Kaliumselectrid). b) 1) LiBH_4 ; 2) Phenylboronsäure, 18°C , 20 h.

3. Diels-Alder-Reaktionen

Die [2+4]Cycloadditionen bieten ideale Möglichkeiten zum Aufbau linear anellierter Ringsysteme, die aus sechsgliedrigen Ringen aufgebaut sind. Es wundert deshalb nicht, daß von den acht möglichen Ringverknüpfungen sechs verwirklicht worden sind^[3e, 10a] (Bindungsbrüche „a-f“ in Formel **49**).



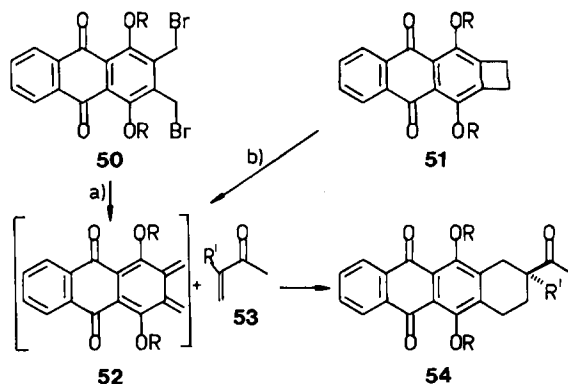
Die spezifischen Randbedingungen der Diels-Alder-Reaktion ermöglichen bei der Synthese der verschiedenen Anthracyclinon-Typen ein unterschiedliches Maß an Reaktionslenkung. So läßt sich die Regiochemie bei Verbindungen, die sich von Rhodomycinonen ableiten lassen (1,4,5-Trihydroxyanthrachinonen), sehr viel schlechter in

den Griff bekommen als bei den 11-Desoxyverbindungen (Aklavinon-Typ). Überdies wirft die unterschiedliche Funktionalisierung der Einzelbausteine Fragen der Stereo- und Enantio-Kontrolle auf. Es sind aber für die meisten Probleme elegante Lösungen gefunden worden, die den Diels-Alder-Weg zu einer konkurrenzfähigen Methode werden ließen.

3.1. Aufbau von Ring A

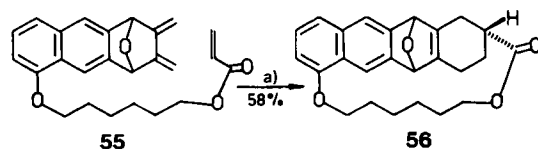
Wird Ring A des Anthracyclins durch eine Diels-Alder-Reaktion aufgebaut, so kann ein tricyclischer DCB-Baustein („a“ in **49**) sowohl als Dien als auch als Dienophil („b“ in **49**) eingesetzt werden. Die Bis(brommethyl)anthrachinone **50** dienen Cava et al.^[61,62] zur Erzeugung der tricyclischen hochreaktiven intermediären *o*-Chinodimethane **52**, die durch Behandlung von **50** mit Zink^[62] oder Natriumiodid^[61] freigesetzt werden. Die Ausbeute hängt vom Rest R ab; sie erreicht ein Optimum bei der Umsetzung von Methylvinylketon **53**, $\text{R}' = \text{H}$, mit dem Methylether **50c** mit Zink in Dimethylformamid oder mit dem Phenol **50a** und Natriumiodid in Dimethylacetamid (69%)^[34]. Auch höher funktionalisierte Diene wie (1-Acetylvinyl)acetat **53**, $\text{R}' = \text{OAc}$, oder 3-(Trimethylsiloxy)-3-buten-2-on **53**, $\text{R}' = \text{OSi(CH}_3)_3$, lassen sich addieren, jedoch ist die Ausbeute an Addukt *rac*-**54**, $\text{R}' = \text{OH}$, deutlich geringer^[34,61].

Die *o*-Chinodimethane können auch thermolytisch aus den entsprechenden anellierten Cyclobutanen **51** hergestellt werden; die Ausbeuten an *rac*-**54** sind dabei besser^[63] (Schema 14).



Schema 14. a) Zn , DMF oder NaI , Dimethylacetamid (DMA). b) $180\text{--}220^\circ\text{C}$. – a, $\text{R} = \text{H}$; b, $\text{R} = \text{Ac}$; c, $\text{R} = \text{CH}_3$; $\text{R}' = \text{H}$, OAc , $\text{OSi(CH}_3)_3$, etc.

Versuche zur regioselektiven Reaktionslenkung mit nicht symmetrisch substituierten *o*-Chinodimethanen sind nicht beschrieben. Einen interessanten Weg zur Lenkung der Additionsrichtung fanden P. Vogel et al.^[64] in der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion von *rac*-**55** zu *rac*-**56**;

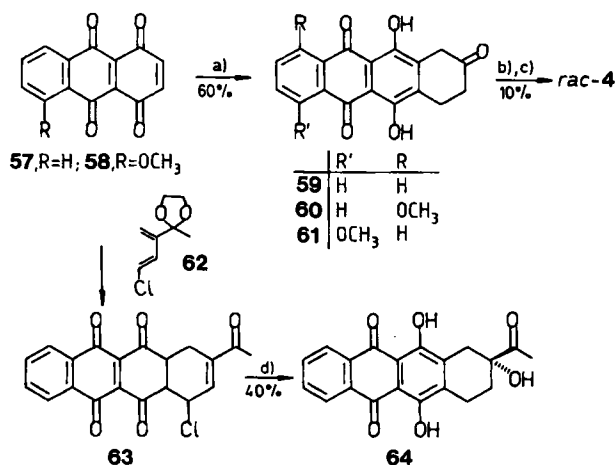


Schema 15. a) 170°C , 24 h, Xylol.

Dien und Dienophil sind dabei durch einen Spacer geeigneter Kettenlänge verknüpft. Dies erinnert an *Breslows Methodik*^[65] zur Reaktionslenkung bei Steroiden (Schema 15; vgl. ^[66]).

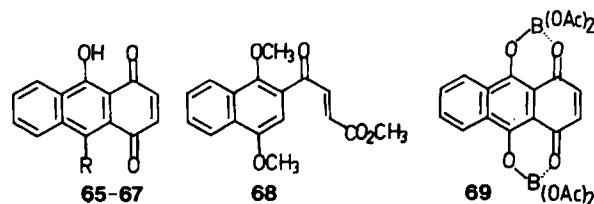
Wird der DCB-Tricyclus nicht als Dien, sondern als Dienophil eingesetzt („b“ in 49), so bieten sich mehrere 1,4-Anthrachinone als Ausgangsmaterialien an. Im einfachsten Fall können 1,4,9,10-Anthradichinone wie 57 verwendet werden, die durch Oxidation entsprechender 1,4-Dihydroxy-9,10-anthrachinone mit Bleitetraacetat erhältlich sind. Je nach Art des Diens lassen sich Vorstufen ohne (z. B. 59) oder mit Acetylseitenkette (z. B. *rac*-63) erhalten.

Viele Arbeiten folgen dem von *Kende et al.*^[14] bei der Totalsynthese von racemischem Daunomycinon *rac*-4 eingeschlagenen Weg. Ein Schlüsselschritt dieser Pionierarbeit ist die nicht selektiv verlaufende Addition von (1-Methylenallyl)acetat an 58. Es entsteht ein 1:1-Gemisch von Primäraddukten, die zu 60/61 verseift und durch Kristallisation getrennt werden^[14]. Die weitere Umwandlung zu *rac*-4 wird durch Ethinylierung, Hydratisierung und Hydroxylierung an C-7 abgeschlossen (Schema 16). Der direkte Einbau einer Seitenkette gelingt durch Reaktion von 57 mit dem Dien 62 zu *rac*-63, gefolgt von einer fünfstufigen Transformation zu *rac*-64^[67] (Schema 16).



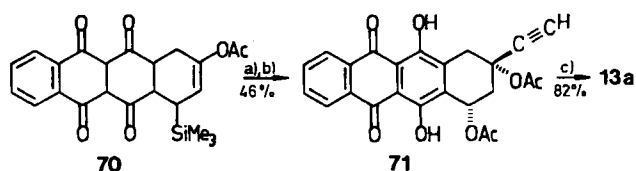
Schema 16. a) 1) 3 Äquiv. (1-Methylenallyl)acetat („2-Acetoxy-1,3-butadien“), 25°C, 4 d; 2) C₂H₅OH, 6 N HCl, Rückfluß, 6 h. b) 1) BrMgC≡CH; 2) verd. H₂SO₄/HgO, 70°C, 4 h. c) 1) Br₂, CCl₄, hν; 2) SiO₂/H₂O. d) Fünf Stufen.

Der relativ kurze Weg über Anthradichinone hat aber den Nachteil, daß sich viele höher funktionalisierte Diene an die innere Doppelbindung dieser Bisdienophile addieren^[68,69]. Ein konzeptionell interessanter Ausweg ist die notwendigerweise zu linear anellierten Produkten führende Diels-Alder-Reaktion von 1,4-Anthrachinonen wie 65^[70-72], 66^[71], 67^[72] oder der offenkettigen Vorstufe 68^[73] als Dienophilen. Auch der „Chinizarin-Boracetat“-Komplex liegt teils in der tautomeren Form 69 vor und ist zu Diels-Alder-Reaktionen befähigt^[74]. Die oxidative Überführung der Addukte in 9,10-Anthrachinone läuft jedoch unter recht drastischen Bedingungen ab, und eine Daunomycinon-Synthese ist auf diesem Wege noch nicht realisiert worden.



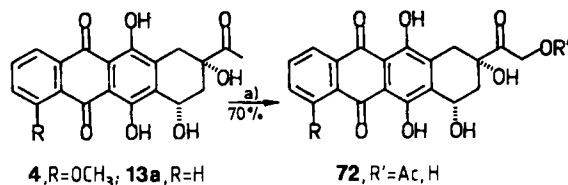
65, R=Cl; 66, R=NH₂; 67, R=H

Dagegen liefert die Addition von *trans*-(1-Methylen-3-trimethylsilylallyl)-acetat an 57 glatt das linear anellierte Addukt *rac*-70, in welchem nach weiterer Umwandlung im entscheidenden Schritt die Trimethylsilylgruppe mit Fluorid und Bleitetraacetat durch die Acetoxygruppe ersetzt wird (Schema 17); man erhält *rac*-71^[75].



Schema 17. a) 1) H₂-Pd/BaSO₄; 2) CF₃COOH/H₂O; 3) BrMgC≡CH; 4) Isopropenylacetat, H⁺, 25°C, 16 h. b) 1) Oxidation und Isomerisierung zum Chinon; 2) 2 Äquiv. Pb(OAc)₄/HOAc, 18 h, F⁺; 3) NaHSO₃. c) HgO, H⁺, H₂O; OH⁻.

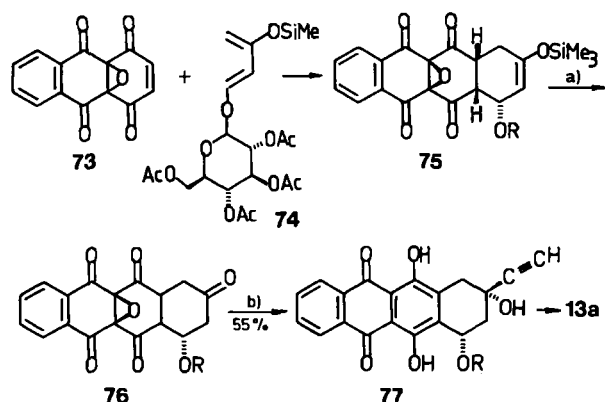
Die Verwendung des Trimethylsilylreagens, das die indirekte Einführung der 7-Hydroxygruppe ermöglicht, wurde später von *Bulman-Page* und *Ley* in einer ausführlichen Arbeit untersucht^[76]. Die Autoren beschreiben auch im Detail die Acetoxylierung der Acetylseitenkette von Daunomycinon-Derivaten (z. B. *rac*-13a) zu den therapeutisch noch häufiger eingesetzten Adriamycinon-Derivaten 72, R=OCH₃, R'=Ac (Schema 18). Neben der üblichen zweistufigen Bromierung und Solvolyse eignet sich generell auch die direkte Umsetzung mit dem Iod(III)-Reagens [Bis(trifluoracetoxy)iod]benzol^[77].



Schema 18. a) 1) Br₂, CCl₄; 2) NaOAc, 30-45 min Sieden in Aceton.

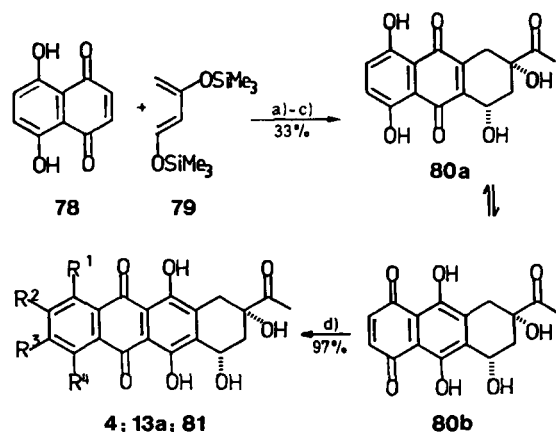
Ausschließliche Addition von Dienen an die terminale Doppelbindung wird auch durch den Einsatz des Anthradichinon-monoepoxids 73 erreicht, das aus Anthradichinon 57 durch Epoxidierung mit *m*-Chlorperbenzoesäure (MCPBA) leicht zugänglich ist^[78]. Durch Verwendung eines chiralen Diens gelang auch die enantioselektive Synthese des 4-Desmethoxydaunomycinons 13a^[79]. Der entscheidende Schritt des Chiralitätstransfers ist die Addition des Diens 74 an das Chinon 73, die zugunsten des gewünschten Adduktes 75 (Verhältnis 4:1) verläuft. Nach Hydrolyse des Rohprodukts und Rekrystallisation ist die Epoxy-Verbindung 76 in 45proz. Ausbeute zugänglich.

Zur weiteren Überführung in die Vorstufe 77 wird mit Dithionit oder Zink reduziert, gefolgt von Ethinylierung und Oxidation mit Bleitetraacetat. Nach Hydratisierung und Hydrolyse von 77 erhält man enantiomerenreines 4-Desmethoxydaunomycinon 13a^[79] (Schema 19) (analoge Reaktionen mit 73 siehe^[80,81]).



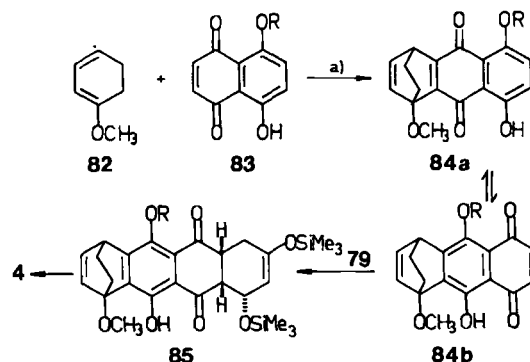
Schema 19. a) Tetrahydrofuran (THF), 0.1 M HCl. b) 1) Na₂S₂O₄ oder Zn/HOAc (71%); 2) 30 Äquiv. BrMgC≡CH, THF, 0°C, 30 min; 3) Pb(OAc)₄/HOAc (77%).

In unserem Laboratorium haben wir eine Methode entwickelt, in der Anthracyclinone durch zwei sukzessive Dien-Reaktionen an Naphthazarin 78 (CB-Baustein) aufgebaut werden^[82]. Mit dem Bis(silyloxy)butadien 79 werden nicht nur gleichzeitig beide Sauerstoff-Funktionen in den Ring A, sondern durch Variation des zweiten Diens auch sehr einfach eine Vielzahl von Substituenten in den Ring D von Daunomycinon eingeführt. Das Syntheseprinzip beruht auf der von Fariña und Vega^[83] beschriebenen Tautomerie substituierter Naphthazarine wie 80a/80b, die aus der tautomeren Form 80b heraus mit Dienen linear anellierte Systeme bilden. Die Flexibilität des Synthesekonzepts wird durch die Variation der offenkettigen und cyclischen Diene bei der zweiten Diels-Alder-Reaktion deutlich: Außer 4 und 13a konnten so noch vier weitere, nicht natürliche Daunomycinon-Derivate 81a-d hergestellt werden^[82b] (Schema 20).



Schema 20. a) CH₂Cl₂, 5 h. b) CH₂Cl₂/(C₂H₅)₂O/CH₃OH/0.2 N HCl, 5°C, 6 h. c) 1) 30 Äquiv. BrMgC≡CH; 2) Aceton, 7% H₂SO₄/HgO, 60°C, 5 min. d) 1) 1-Methoxy-1,3-butadien, 40°C, 7 h; 2) 1proz. NaOH, H⁺ (Umwandlung zu 81 hier nicht angegeben). – 4, R¹-R³=H, R⁴=OCH₃; 13a, R¹-R⁴=H; 81a, 81b, 81c, R¹ bzw. R² bzw. R³=OCH₃, andere R=H; 81d, R¹=R⁴=H, R²=R³=CH₃.

Diels-Alder-Reaktionen laufen mit Naphthazarin-Derivaten wie 80b nicht regioselektiv ab, wohl aber mit Monoacylnaphthazarinen. Um diesen Befund für die Anthracyclinon-Synthese nutzen zu können, war ein Acylrest notwendig, der die Acylwanderung bei der Reaktion von rac-84a zu rac-84b eingeht und sich später unter sehr milden Bedingungen wieder entfernen läßt. Kelly et al.^[8,84] fanden, daß die *p*-Nitrobenzoxycarbonylgruppe diese Bedingungen erfüllt: Das Monoacylnaphthazarin 83 reagiert mit dem cyclischen Dien 79 an das Tautomer rac-84a. Die regioselektive Addition des Diens 79 an das Tautomer rac-84b liefert erwartungsgemäß nur das Addukt rac-85, das sich analog zu den oben beschriebenen Methoden in rac-4 überführen läßt^[8,84] (Schema 21).

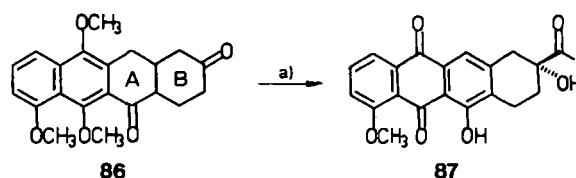


Schema 21. a) 1) Ohne Lösungsmittel, 82 : 83 = 2.5 : 1, 8 h; 2) THF, KH, PbO₂, 4°C, 12 h. – R = *p*-O₂N-C₆H₄-CH₂-O-CO.

Die von Naphthazarin ausgehenden Synthesen laufen in wenigen Stufen mit hoher Gesamtausbeute ab (29%^[82], 36%^[84]), aber das Problem der Enantioselektivität und 7,9-*cis*-Stereoselektivität bleibt noch zu lösen. Vielversprechend im letztgenannten Fall ist die Anwendung von 1-*tert*-Butoxy-3-trimethylsiloxy-1,3-butadien^[81].

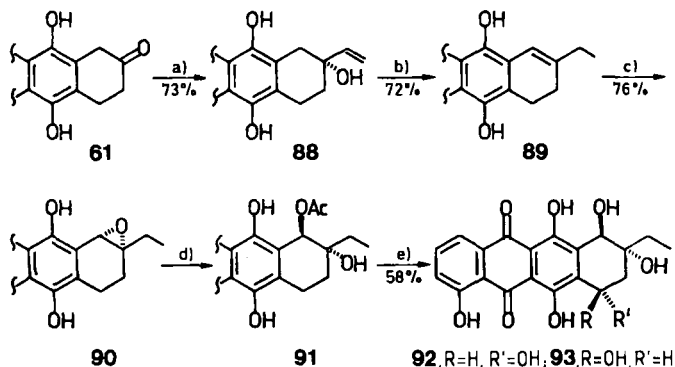
Wie weit lassen sich tetracyclische Ketone vom Typ 59-61 (Schema 16) allgemein zur Herstellung anderer Anthracyclinon-Typen (z. B. von Rhodomycinonen) mit Alkyl- oder Acetonyl-Seitenketten einsetzen? Bei der Addition von Organometall-Reagentien, z. B. Ethylmagnesiumbromid, wirkt sich die ausgeprägte Tendenz zur Enolisierung negativ aus. Zwei Lösungswege bieten sich an: 1. Aufhebung des aromatischen Charakters des Ringes B und 2. Anwendung nicht enolisierender Organometall-Verbindungen. Auf dem ersten Weg erhielten Sih et al.^[85] ausgehend von 86 7,11-Didesoxydaunomycinon rac-87 (Schema 22).

Unter geringfügiger Enolisierung verlief die Reaktion von Vinylmagnesiumbromid mit 61 zu rac-88. Diimid-Reduktion und anschließende Behandlung mit Aluminiumchlorid bewirken sowohl die Spaltung des C-4-Methyl-



Schema 22. a) 1) BrMgC≡CH, THF, -20°C; 2) Hg(OAc)₂; 3) Ce⁴⁺, Br₂; 4) NaOCH₃/CH₃OH.

ethers als auch die Eliminierung der tertiären Hydroxygruppe zum Olefin **89**. Nach Epoxidierung zu *rac*-**90** erfolgt die Öffnung mit Natriumacetat zum *trans*-Acetat *rac*-**91** mit einer *cis/trans*-Selektivität von 1:9. Die Hydroxylierung an C-7 über homolytische Bromierung und Austausch mit Silberacetat liefert ein 1:1-Gemisch des 7,9-*cis*-Diols *rac*-**92** (β -Rhodomycinon) und des 7,9-*trans*-Diols *rac*-**93** (α -Rhodomycinon, Schema 23).

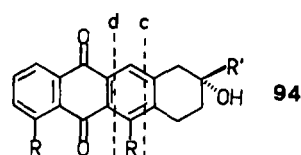


Schema 23. a) BrMgCH=CH_2 ; b) 1) HN=NH ; 2) AlCl_3 ; c) *m*-Chlorperbenzoesäure (MCPBA). d) NaOAc/HOAc , 85°C . e) 1) Br_2 , CCl_4 , $h\nu$; 2) CF_3COOAg ; 3) NaOH .

Ebenfalls unter geringfügiger Enolisierung verlaufen Reaktionen mit Organomangan-Verbindungen, die aus Alkenylbromid, MnCl_2 und LiAlH_4 in situ erzeugt werden; im Falle der Allylverbindung werden Derivate der Feudomycinone mit Acetyl-Seitenkette zugänglich^[87].

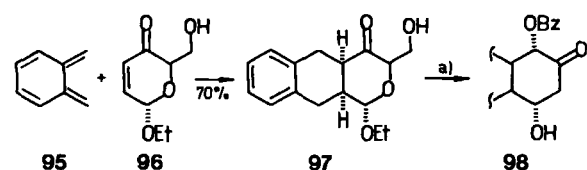
3.2. Aufbau von Ring B

Bei Reaktionen unter Aufbau von Ring B kann die Knüpfung der neuen Bindungen nach „c“ in **94** (DC-Segment ist ein Dien) oder „d“ (DC-Segment ist ein Dienophil) ablaufen.



$\text{R} = \text{H}, \text{OH}, \text{OCH}_3$; $\text{R}' = \text{Alkyl}$

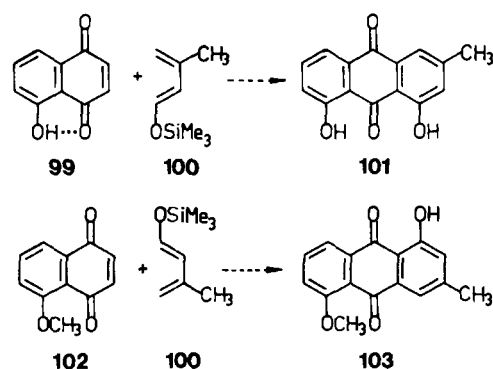
Weg „c“ ist nur in einer Modellreaktion von Ferrier et al.^[88] verwirklicht, in der der Tricyclus **97** durch Umsetzung von *o*-Chinodimethan **95** mit dem Pyranon **96** aufgebaut wird. Der Heterocyclus **97** kann anschließend in sechsstufiger Reaktionsfolge (Ferrier-Umlagerung^[89]) in den Carbocyclus **98** umgewandelt werden^[88] (Schema 24).



Schema 24. a) 1) NaBH_4 ; 2) Tosylierung; 3) Benzoylierung; 4) NaI ; 5) AgI , Pyridin; 6) $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, Aceton, H_2O . – $\text{Bz} = \text{PhCO}$.

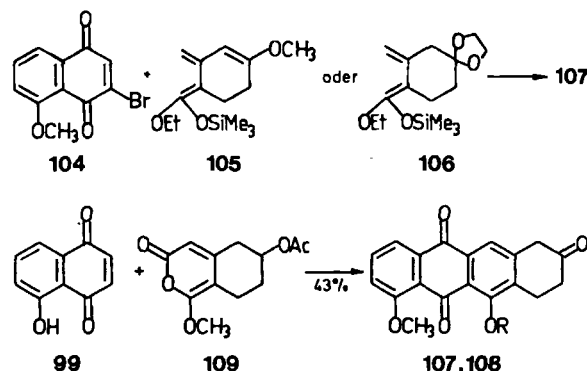
Die potentielle Bedeutung dieser Methode liegt vor allem in der Synthese enantiomerenreiner Anthracyclinone durch Addition von Organometall-Verbindungen an **98**.

Das größere Gewicht kommt jedoch Weg „d“ zur regio-selektiven Herstellung von 11- und 6-Desoxyanthracyclinonen zu, wobei als DC-Dienophil in der Regel Juglon-Derivate Verwendung finden. Die Regiochemie der Diels-Alder-Reaktion mit Juglon-Derivaten ist experimentell eingehend untersucht (z. B. ^[90-94]) und stimmt gut mit Grenzorital-Betrachtungen überein^[95]. Die starke Wasserstoffbrücke in Juglon **99** ist als Ursache für die unterschiedlichen Orbitalkoeffizienten im LUMO dieses Chins anzusehen; deshalb reagiert **99** mit **100** zu **101**. Dagegen liefert Juglonmethylether **102** das Addukt **103** mit inverser Anordnung der Substituenten in Ring A^[91-93,96] (Schema 25).



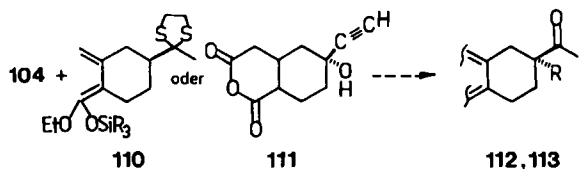
Schema 25.

Unter Aufbau des Ringes B verläuft auch die Reaktion des Bromjuglonmethylethers **104** mit den Ketenacetalen **105**^[96] oder **106**^[97] zum Tetracyclus **107** (Ausbeute 55 bzw. 53%). In diesen Fällen bestimmt das Bromatom die Regio-selektivität. Durch das Brom wird zugleich die Aromatisierung des Ringes B unter HBr - und Alkohol-Eliminierung erleichtert. Eine Aromatisierung durch CO_2 -Eliminierung folgt der Addition von Juglon **99** an das bicyclische Alkoxypyranon **109** zu **108**^[98] (Schema 26).



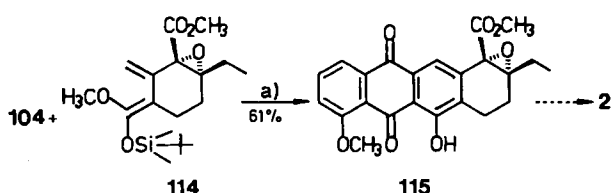
Schema 26. **107**, $\text{R} = \text{H}$; **108**, $\text{R} = \text{CH}_3$.

Die Anknüpfung von Seitenketten an tetracyclische Ketone vom Typ **107**, **108** bereitet wegen der ausgeprägten Tendenz zur Enolisierung Schwierigkeiten^[99,100]. Alternativ kann man AB-Bausteine mit Seitenkette wie *rac*-**110**^[96,99] oder *rac*-**111**^[101] mit dem Bromjuglon **104** zu *rac*-**112** bzw. *rac*-**113** umsetzen (Schema 27).



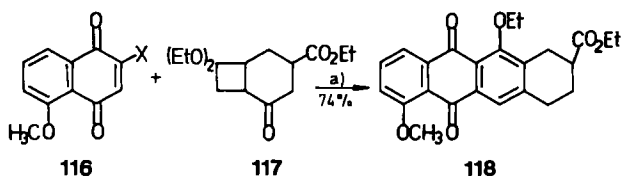
Schema 27. 112, R = H; 113, R = OR'.

Mit dem hochfunktionalisierten exocyclischen Dien **114**^[102a] konnten *Rapoport* et al. eine konvergente Synthese von Aklavinon *rac*-2 über die Vorstufe *rac*-115 verwirklichen^[102] (vgl. ^[97]). Die Dien-Reaktion erfordert die sorgfältige Einhaltung der Bedingungen (Anwesenheit von Triethylamin und Molekularsieb zum Abfangen von Protonen und Methanol), um eine Aromatisierung der Primäraddukte zu vermeiden. Je nach eingesetztem Naphthochinon sind auch Derivate mit anderem Substitutionsmuster im Ring D zugänglich^[102] (Schema 28).



Schema 28. a) 1) Benzol, 20°C, 40 h, N(C₂H₅)₃, 4 Å-Molekularsieb; 2) *n*Bu₄NF.

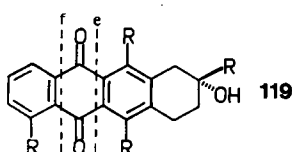
Um auch 6-Desoxy-anthracyclinone auf diesem Weg zu erhalten, genügt es, das Juglonderivat an anderer Stelle mit Brom zu substituieren. Als Beispiel mag die Umsetzung von 2-Brom-*O*-methyljuglon **116** mit der Dien-Vorstufe **117** dienen, die zur tetracyclischen Zwischenstufe **118** führt; **118** wurde in diesem Falle jedoch zu Daunomycinon *rac*-4 weiterverarbeitet^[103] (Schema 29; vgl. ^[96]; Tandem-Michael-/Diels-Alder-Reaktionen und Claisen-Umlagerung/Diels-Alder-Reaktion zu 11-Desoxyanthracyclinon-Vorstufen vgl. ^[104, 105]).



Schema 29. a) 1) 185–190°C, 1.5 h; 2) NaOC₂H₅/C₂H₅OH, O₂. – X = Br.

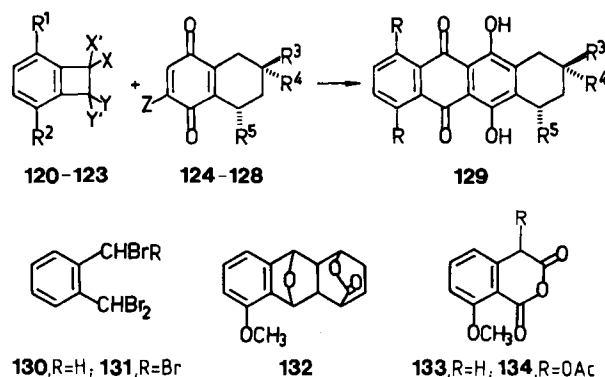
3.3. Aufbau von Ring C

Von den in **119** gezeigten Verknüpfungsmöglichkeiten „e“ und „f“ hat nur „e“ Bedeutung, weil der AB-Baustein als Dienophil bequem in Form hydrierter Naphthochinone eingesetzt werden kann. Deswegen sind über „e“ keine 6- oder 11-Desoxyverbindungen zugänglich, sondern nur Ab-



kömmlinge der Rhodomycinone, das heißt Verbindungen mit Hydroxygruppen an C-6 und C-11.

Als Dien-Komponenten werden intermediäre *o*-Chinodimethane verwendet, die z. B. aus den Cyclobutabenzolen **120–123**^[60, 106–110] thermisch oder photolytisch (auch aus *o*-Methylbenzaldehyd^[107]) erzeugt werden. Als Vorstufen können ferner die Tri- oder Tetrabromide **130**^[111, 112] bzw. **131**^[113] (Freisetzung von *o*-Chinodimethan mit NaI), das Isobenzofuran-Derivat **132**^[30] oder die Homophthalsäureanhydride **133**^[114] oder **134**^[115] (Umsetzung mit starken Basen) verwendet werden. Ein generelles Problem dieses Synthesewegs ist jedoch die nachträgliche Oxidation der primär entstehenden 1,4-Anthrachinone zu Derivaten des 1,4-Dihydroxy-9,10-anthrachinons. Die Aufgabe wird nur bei der Umsetzung von **123**^[110] oder **134**^[115] gelöst, die direkt 9,10-Anthrachinone liefern (Schema 30).



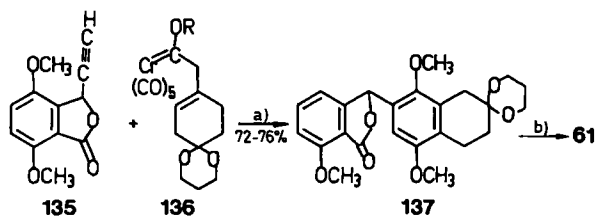
Schema 30.

R ¹	R ²	X	X'	Y	Y'	Lit.
120	H	OMe	H	H	OH	[60, 106, 107]
121	OMe	OMe	H	H	–O–	[108]
122	H	H	OAc	H	OAc	[109]
123	H	OCH ₂ OMe	–O–	–O–	–O–	[110]

R ³	R ⁴	R ⁵	Z	Lit.
124	–O–(CH ₂) ₂ –O–	H	H	[106]
125	–O–(CH ₂) ₂ –O–	H	Cl	[114]
126	Et	OH	OH	[60]
127	Ac	OH	H	[108]
128	Ac	–O–BPh–O–	H	[109]

Die Vielfalt und der unterschiedliche Funktionalisierungsgrad der AB-Chinone kommen in den Beispielen **124–128** zum Ausdruck; eine Lenkung der Regiochemie ist nur mit den Chlor-Derivaten **125** und **126** möglich. Die Chinone **124–128** können leicht aus den in Abschnitt 2.2 vorgestellten Hydrochinondimethylethern z. B. mit Cer(IV)-Reagentien^[116] bereit werden; chirale AB-Bausteine racemisieren unter den Bedingungen der Diels-Alder-Reaktion nicht (Schema 30).

Etwas aus dem üblichen Rahmen fällt die Addition des Fischer-Carben-Komplexes **136** an das Acetylen *rac*-135. In dieser interessanten Reaktion wird ein Molekül CO in den Ring B von *rac*-137 eingebaut^[117] (zum Mechanismus siehe ^[117b]), das in sechs weiteren Stufen in die bekannte Daunomycinon-Vorstufe **61** (siehe Schema 16) überführt werden kann (Schema 31). Allerdings gibt es erheblich kürzere regioselektive Wege zu **61** (siehe Abschnitt 4.1).



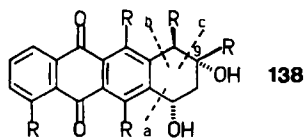
Schema 31. a) 1) THF, 45°C, 12 h; 2) 2 Äquiv. $[\text{Fe}(\text{dmf})_3\text{Cl}_2]\text{FeCl}_4$, THF. b) Sechs Stufen, 26–45%.

4. Anionische Reaktionen

Die spezifische Erzeugung von anionischen Zentren in einem Baustein und von Acceptor-Zentren in einem anderen Teil ermöglicht die positionsspezifische Verknüpfung und damit eine ausgezeichnete Lenkung der Regiochemie. Die Methoden der ersten Bindungsknüpfung sind vielfältig; vorrangige Bedeutung kommt zweifellos der Michael-Reaktion und der selektiven Metallierung von Arenen zu. Obwohl die Verknüpfung der beiden Bausteine meist ein zweistufiger Prozeß ist (oft ist der zweite Schritt eine Friedel-Crafts-Acylierung), lassen sich manche Kondensationen präparativ als Eintopfreaktionen durchführen.

4.1. Aufbau von Ring A

Zur Synthese der tetracyclischen Anthracyclinone liegt es nahe, von den tricyclischen Anthrachinonen auszugehen. Oft sind die Synthesen mit dem Tricyclus viel kürzer und ergiebiger als der Aufbau mit AB-Bausteinen, die mit weiteren Komponenten noch zu Tetracyclen verknüpft werden müssen. Der Erfolg dieser Strategie ist hauptsächlich darin begründet, daß drei ausgezeichnete Methoden zur Anknüpfung auch funktionalisierter Seitenketten an hydroxylierte Anthrachinone zur Verfügung stehen: 1. Die Marschalk-Reaktion, 2. nucleophile Additionen an Anthrachinone und 3. die Claisen-Umlagerung.

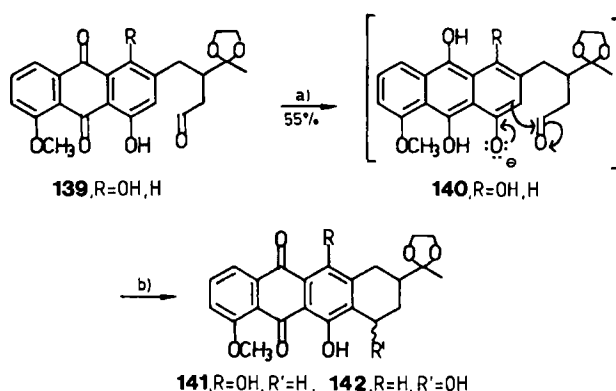


Wie in 138 gezeigt, lassen sich die Synthesen unter Bildung von Ring A danach einteilen, ob Mono- oder Dialkylanthrachinone als Ausgangsmaterialien dienen. Im ersten Fall findet der Ringschluß zum Aren in β - („a“) oder α -Stellung („b“) zum tertiären Zentrum C-9 statt. Im zweiten Fall führt die Bildung der Bindung unter Aldol-Reaktion nach „c“ zu Anthracyclinonen vom Typ B oder unter Wittig-Reaktion zu solchen vom Typ A.

4.1.1. Cyclisierung von Monoalkylanthrachinonen

Unter Ringschluß nach „a“ in 138 verläuft eine der frühesten Anwendungen der Marschalk-Reaktion im Arbeitskreis von Sih^[118], an der die Prinzipien dieser häufig angewendeten Reaktion erläutert seien. Zunächst wird das Anthrachinon *rac*-139 in alkalischer Lösung mit Dithionit zum Hydrochinon *rac*-140 reduziert, in welchem die Elek-

tronendichte des Arens für einen elektrophilen Angriff des Aldehyds gegenüber der im Anthrachinon *rac*-139 enorm erhöht ist. Die reaktive Spezies *rac*-140 wird also durch eine Art „Redoxumpolung“ aus *rac*-139 erzeugt. Unter den ursprünglich von Marschalk gewählten Bedingungen (hohe Temperaturen) wird die zunächst gebildete benzyliche Hydroxygruppe in einem intramolekularen Redoxvorgang unter Rückbildung des Anthrachinons eliminiert^[119], wie die Cyclisierung zu *rac*-141 zeigt (Schema 32). Wir konnten an vielen Beispielen nachweisen, daß sich die in den Anthracyclinonen oft vertretenen benzylichen Hydroxygruppen durch Temperatursenkung erhalten lassen; dadurch wird die Marschalk-Reaktion zu einem besonders wertvollen Verfahren der Anthracyclinon-Chemie^[120]. Als Beispiel mag die Synthese des 11-Desoxydaunomycinons *rac*-142 ausgehend von Aloe-Emodin dienen, in der die benzyliche Hydroxygruppe bei der Cyclisierung des Aldehyds *rac*-140, R = H, erhalten bleibt^[121] (Schema 32).



Schema 32. a) NaOH, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$. b) O_2 .

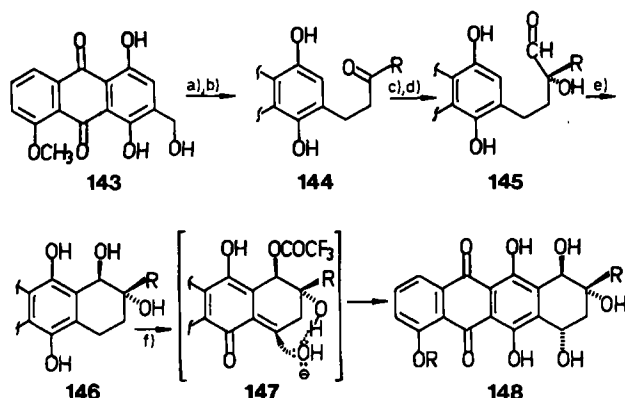
Außer mit Aldehyden reagieren 1,4-Dihydroxyanthrahydrochinone auch mit anderen Elektrophilen wie α,β -ungesättigten Carbonyl-Verbindungen in einer Art Michael-Reaktion^[122, 123] (Ausnahmen siehe^[124a]), mit Halogeniden^[124b] und intramolekular auch mit Ketonen^[120a, 125]. Von großem Vorteil ist ferner, daß sich mit Aldehyden (außer Formaldehyd) bei niedrigen Temperaturen gezielte Monoalkylierungen bei 1,4-Dihydroxyanthrachinonen erreichen lassen^[120]. Eine intermolekulare Zweitalkylierung wird nur unter drastischen Bedingungen erzwungen^[6, 126]; intramolekular findet der Ringschluß dagegen schon bei -10°C statt^[127]. Aldehyde werden ausschließlich in *o*-Stellung zur Phenolgruppe addiert, während Halogenide auch in *p*-Stellung angreifen können^[125b]. Ester reagieren unter den Bedingungen der Marschalk-Reaktion dagegen nicht oder aromatisieren unter drastischen Bedingungen^[118]. Ein glatter Ringschluß von Estern ist nach Whitlock et al.^[128] nur durch Metallierung des Arens zu erreichen.

Ausgezeichnete Möglichkeiten zur Lenkung der Stereo- und Regiochemie bietet auch der in 138 angedeutete Ringschluß „b“ über α -Hydroxyaldehyde wie *rac*-145. Zunächst wird im Hydroxymethyl-anthrachinon 143, das über Schutzgruppentechnik und Marschalk-Hydroxymethylierung aus 1,4,5-Trimethoxyanthrachinon gut zugänglich ist^[7], die Kette nach Standard-Methoden zu 144 verlängert. Von Vorteil ist, daß man durch Umsetzung mit 3-Oxoestern Vorstufen mit praktisch beliebigen Seitenketten

erhält (z. B. $R = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7$). Das fehlende Kohlenstoffatom kann durch Acylanion-Äquivalente eingeführt werden. Bewährt haben sich lithiiertes 1,3-Dithian^[129,130] oder Dichlormethan^[7,127,131]. Die Dichlormethan-Addukte lassen sich besonders einfach zu den Aldehyden **145** hydrolysieren, die im Eintopf-Verfahren nach der Dithionit-Reduktion sogleich zu den 9,10-Diolen **146** cyclisieren.

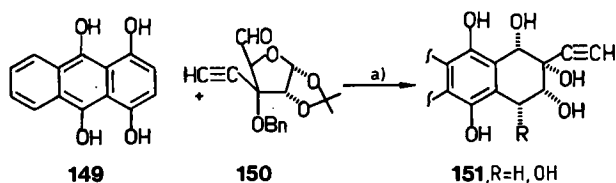
Das stereochemische Ergebnis kann durch die Wahl der Reaktionsbedingungen weitgehend gelenkt werden: Mit nicht chelierendem Gegenion (Triton B) entstehen fast nur Diole mit der natürlichen *trans*-Konfiguration^[127].

Den Abschluß der Synthese bildet die Hydroxylierung an C-7. Vor der üblichen Bromierung wird die benzyliche Hydroxygruppe als Trifluoracetat geschützt. Die anschließende alkalische Hydrolyse liefert dann nahezu ausschließlich die natürlich konfigurierten 7,9-*cis*-9,10-*trans*-Triole *rac*-**148**. Die *cis*-Selektivität wird mit einem Eliminierungs-Additions-Mechanismus über ein intermediäres Chinonmethid *rac*-**147** erklärt, das bevorzugt von der hydrophilen Unterseite hydroxyliert wird^[132]. Es gelang, nach dieser Methode alle bekannten natürlichen Rhodomycine und Feudomycinone vom Typ A herzustellen^[7,127] (Schema 33).



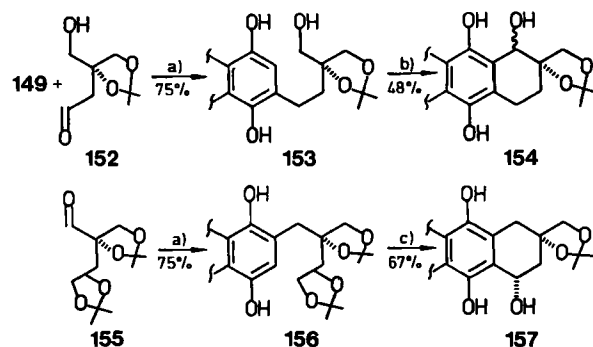
Schema 33. a) SO_2Cl_2 ; b) 1) Alkylierung mit 3-Oxoestern; 2) OH^- ; 3) H^+ ; 4) AlCl_3 oder BCl_3 ; c) Lithio-1,3-dithian oder Dichlorthiomethan, -100°C ; d) NaOH , Triton B, CH_2Cl_2 , 20°C ; e) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, -10°C , O_2 , H^+ ; f) 1) $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$; 2) Br_2 , Azodiisobutyronitril (AIBN) oder $h\nu$; 3) NaHCO_3 .

Zur Synthese der enantiomerenreinen Naturstoffe wird derzeit die asymmetrische Synthese der α -Hydroxyaldehyde vom Typ **148** mit chiralen Hilfsreagentien untersucht. Geradezu ideale Möglichkeiten eröffnet jedoch auch die Marschalk-Reaktion durch Einbau chiraler Derivate von Naturstoffen, wobei beide Wege „a“ und „b“ in **138** gleichermaßen erfolgversprechend sind. Als Naturstoffe bieten sich Kohlenhydrate an, deren unverzweigte Vertreter von Shaw et al.^[133] in Voruntersuchungen mit Leukochinizarin **149** umgesetzt wurden. Als verzweigter Baustein diente **150** zur Synthese des an C-8 hydroxylierten Anthracyclins **151**^[133d] (Schema 34).



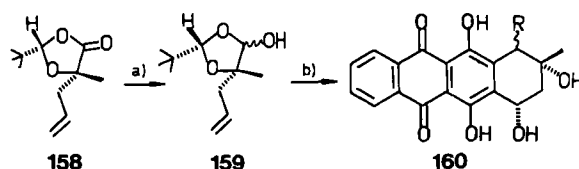
Schema 34. a) Fünf Stufen. Bn = PhCH_2 .

Gleich beide Strategien „a“ und „b“ verwirklichte Monneret et al.^[55] mit den aus Lactose in sechs Stufen erhältlichen Bausteinen **152** und **155** (Schema 35). Die Erstalkylierung zu **153** bzw. **156** wird jeweils in siedendem Isopropylalkohol unter Eliminierung der benzylichen Hydroxygruppe durchgeführt (Lewis-Bedingungen^[126]). Während die Cyclisierung des aus **153** bereiteten Aldehydes unter Marschalk-Bedingungen ein 2:3-Gemisch der epimeren Alkohole **154** liefert, erhält man aus **156** nach partieller Spaltung des terminalen Acetonids und Glycolspaltung zum Aldehyd einheitlich das *cis*-Diol-Derivat **157**^[55] (Schema 35).



Schema 35. a) 1) Isopropylalkohol, Piperidiniumacetat, 12 h Sieden; 2) O_2 ; b) 1) DMSO, Dicyclohexylcarbodiimid, Pyridin, CF_3COOH ; 2) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, 0°C ; 3) O_2 ; c) 1) 80% HOAc , 20°C , 1 h; 2) HIO_4 ; 3) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, NaOH , -10°C ; 4) O_2 .

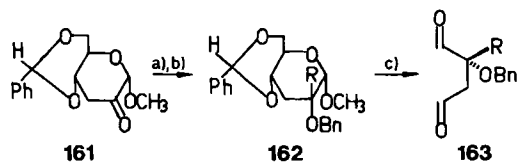
In unserem Arbeitskreis konnten wir in sehr kurzer Reaktionsfolge L-Milchsäure in Anthracyclinone **160**, $R = \text{H}$ oder OH , einbauen. Das durch Acetalisierung und Alkylierung erhältliche Lacton **158**^[57] wird mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) glatt zum recht stabilen Lactol **159** reduziert, das durch Marschalk-Reaktion, gefolgt von Ozonolyse und erneuter Marschalk-Reaktion, zu **160** cyclisiert wird^[134] (Schema 36).



Schema 36. a) DIBAH, THF, -30°C ; b) 1) **149**, NaOH ; 2) O_3 ; 3) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, NaOH .

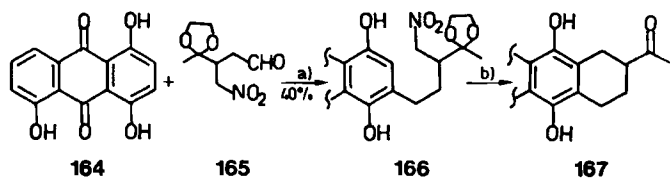
Die bei Milchsäure noch vorliegende Einschränkung auf Verbindungen mit Methylseitenkette entfällt bei dem aus Glucose erhältlichen 2-Oxo-3-desoxyzucker **161**, da eine Vielzahl von Organometall-Reagentien selektiv zu **162**, $R = \text{Ethyl}$, Ethynyl , addiert werden können. Nach Benzylierung, Acetal- und Periodat-Spaltung erhält man die labilen Dialdehyde **163**, die nach obigem Muster (Schemata 33–36) an Leukochinizarin **149** zu Anthracyclinen addiert werden^[135] (Schema 37).

Neben der Marschalk-Reaktion, die unter elektrophiler Substitution an Hydroanthrachinonen abläuft, sind auch nucleophile Additionen an Anthrachinone möglich. Die Reaktionen verlaufen insbesondere *intramolekular* oft er-



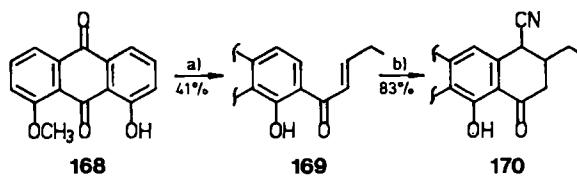
Schema 37. a) BrMgR oder LiR . b) Benzylbromid, Base. c) 1) HOAc , 60°C ; 2) NaIO_4 . - $\text{Bn} = \text{PhCH}_2$.

staunlich glatt. Vorteilhaft ist eine Kombination der Marschalk-Reaktion mit nucleophiler Addition, wie die Arbeiten von Sutherland et al.^[136] gezeigt haben. Der Nitroaldehyd *rac*-165 wird zunächst an das Hydrochinon von **164** zu *rac*-166 addiert, das dann unter Eliminierung der Nitrogruppe zu 7,9-Didesoxycarminomycinon *rac*-167 cyclisiert^[136] (Schema 38). Bemerkenswert ist die C-3-Selektivität (5 : 1) der Addition von *rac*-165 an **164** unter Lewis-Bedingungen^[125, 126]. Die Reihenfolge der Reaktionsschritte kann auch umgekehrt werden, wobei sich Nitroalkan-Bausteine hochselektiv an C-2 addieren^[136].



Schema 38. a) Isopropylalkohol, Piperidiniumacetat, 3 h Sieden. b) 1) $\text{NaOCH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$; 2) H^+ , H_2O , 10 h Sieden.

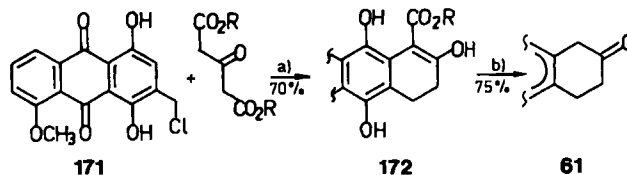
Nucleophile Additionen sind insofern eine nützliche Ergänzung der Marschalk-Reaktion, als eine *o*-ständige Phenolgruppe nicht unbedingte Voraussetzung für den Ringschluß ist. Das wird besonders schön durch die Synthese des 9-Desoxyaklavinons von Cava et al.^[137] demonstriert, bei der sich einer Michael-Addition von Phenylthiomethylcyanid an **169** ein Ringschluß zu *rac*-170 unter Eliminierung von Phenylsulfid anschließt^[137] (Schema 39).



Schema 39. a) Sieben Stufen. b) PhSCH_2CN , $\text{NaCH}_2\text{SOCH}_3/\text{DMSO}$.

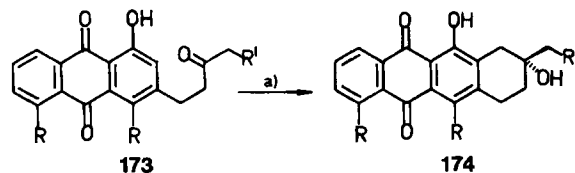
Leider ermöglichen die Methoden von Sutherland und Cava keine direkte Einführung der Sauerstoff-Funktion an C-9, worauf wir in unseren Untersuchungen besonderen Wert gelegt haben. So kann die Daunomycinon-Vorstufe **61** (Schema 16) in nur zwei Schritten aus dem Tricyclus **171** regioselektiv hergestellt werden. Die Alkylierung von Acetondicarbonsäureester führt unter milden Bedingungen über eine offenkettige Zwischenstufe direkt zum Tetracyclus **172**, der durch saure Verseifung und Decarboxylierung in das Keton **61** überführt wird^[138] (Schema 40).

Ein weiteres Beispiel ist die in hohen Ausbeuten (66–92%) verlaufende Addition von Nitromethan an die 3-Oxo-



Schema 40. a) K_2CO_3 , DMF . b) HOAc , H_2SO_4 .

alkylanthrachinone **173**, gefolgt von Cyclisierung unter Eliminierung der Nitrogruppe zu den Tetracyclen *rac*-174. Voraussetzung ist die Anwesenheit der phenolischen Hydroxygruppe an C-4^[139] (Schema 41). Die Alkohole *rac*-174 können entweder durch C-7-Hydroxylierung in Feudomycinone^[127] oder durch Eliminierung zu β -Rhodomycinonen umgewandelt werden^[86].

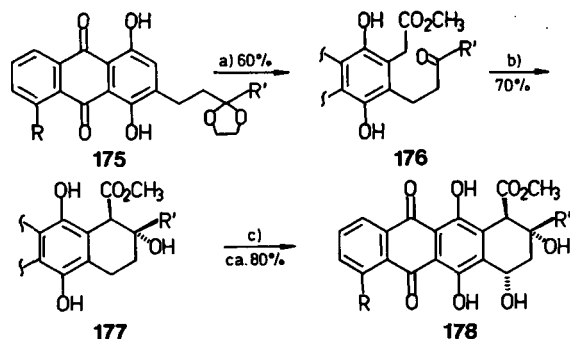


Schema 41. a) CH_3NO_2 , $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, 24 h Sieden. $\text{R} = \text{H}$, OH , OCH_3 ; $\text{R}' = \text{H}$, CH_3 .

4.1.2. Cyclisierung von Dialkylanthrachinonen

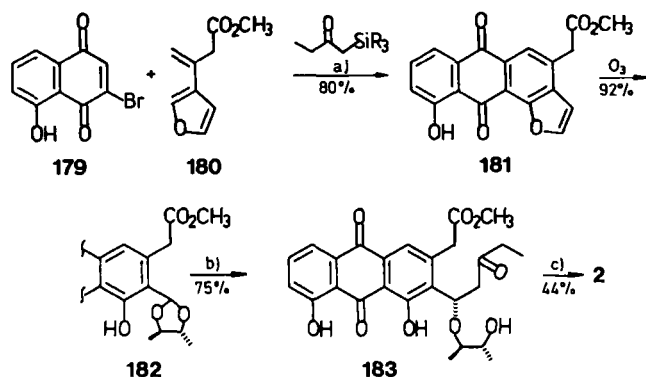
Präparativ sehr ergiebig sind Anthracyclinon-Synthesen, die von zweifach alkylierten Anthrachinonen ausgehen, wobei wegen der spezifischen Substitutionsmuster des Ringes A bisher nur die Bindungsknüpfung „c“ in **138** verwirklicht wurde. Voraussetzung ist die gute Zugänglichkeit *o*-disubstituierter Anthrachinone mit unterschiedlich funktionalisierten Seitenketten. Für den Typ der Rhodomycinone mit zwei *p*-ständigen Hydroxygruppen an C-6 und C-11 bieten sich in idealer Weise zwei sukzessive Marschalk-Reaktionen an, da ein zweiter – unterschiedlicher – Substituent wegen der sterischen Hinderung nur unter forcierten Bedingungen eingeführt werden kann. Das Verfahren sei am Beispiel der Synthese der Ketoester **176** demonstriert, die durch Umsetzung der gut zugänglichen monosubstituierten Anthrachinone **175** mit Glyoxylsäure erhalten werden. Bei der anschließenden Basenbehandlung übernimmt die doppelt aktivierte Benzylstellung den C–H-aciden Part, und man erhält nahezu quantitativ die entsprechenden cyclischen β -Hydroxyester. Die Stereochemie der Cyclisierung läßt sich hervorragend lenken: Mit Lithiumamiden in aprotischem Medium erhält man ausschließlich die *cis*-Hydroxyester, während die Umsetzung mit Triton B in Pyridin weit überwiegend (mindestens 10 : 1) die natürlich konfigurierten 9,10-*trans*-konfigurierten Anthracyclinone *rac*-177 liefert. Auch die anschließende Hydroxylierung ist hochstereoselektiv und führt in guten chemischen Ausbeuten nahezu ausschließlich zu den 7,9-*cis*-Diolen *rac*-178^[6, 140] (Schema 42).

Aklavinon **2** und die Citromycinone (siehe z. B. **194** und **205**) verfügen nicht über die beiden phenolischen Hydroxygruppen an C-6 und C-11, so daß ein anderer Syntheseweg gesucht werden muß. Am einfachsten ist das Substitutionsmuster durch Diels-Alder-Reaktion zu erzeugen, wie



Schema 42. a) 1) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, NaOH , $\text{OHC}-\text{COOH}$; 2) H^+ ; 3) CH_3N_2 . b) Triton B, Pyridin, 0°C , 10–20 min. c) 1) Br_2 , CCl_4 , $h\nu$; 2) NaHCO_3 , H_2O .

die enantioselektive Aklavinon-Synthese von *Kishi* et al.^[141] zeigt (Schema 43). Die Diels-Alder-Reaktion des Bromjuglons **179** mit dem Vinylfuran **180** liefert das Addukt **181**, das durch Luftoxidation und Ozonolyse einen Esteraldehyd ergibt. Die Aldehydgruppe ermöglicht die Einführung eines chiralen Hilfsreagens durch Acetalisierung mit D-(–)-2,3-Butandiol zu **182**. Der entscheidende Chiralitätstransfer ist mit der Kettenverlängerung mit 1-Trimethylsilyl-2-butanon zum Ketoalkohol **183** verbunden (Selektivität 10:1 zugunsten von **183**). Die Cyclisierung mit Kaliumcarbonat in Methanol liefert neben 53% eines 7-*O*-Methylaklavinons noch 43% des chromatographisch abtrennbaren *cis*-Hydroxyesters. Die intermediären Ether lassen sich mit Trifluoressigsäure zu den 7-Hydroxyverbindungen spalten^[141] (Schema 43).

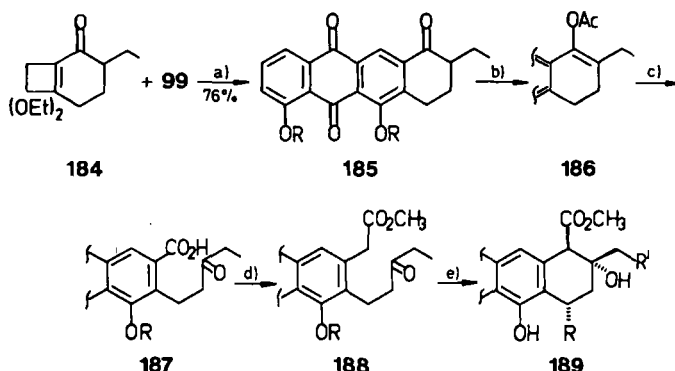


Schema 43. a) Sieden in Benzol, O_2 , Hünig-Basis. b) 2 Äquiv. CH_3CN , SnCl_4 , -10°C , 5 h. c) 1) CH_3OH , K_2CO_3 , 20°C , 2 h; 2) CF_3COOH , -78°C .

Enthält die Seitenkette in **183** eine zusätzliche Keto-Gruppe (zunächst nur eine aktivierte Methylengruppe), so läßt sich nach Decarboxylierung des Cyclisierungsproduktes auch eine enantioselektive Synthese von 11-Desoxydaunomycinon realisieren^[142] (zur Decarboxylierung von Anthracyclinen des Typs B vgl. ^[143, 144]).

Der Vorteil der biogeneseähnlichen (siehe Schema 1 und 2) Ketoester-Cyclisierung sind die milden Bedingungen bei der Erzeugung der säurelabilen β -Hydroxyester. Es wundert deshalb nicht, daß von den zwölf publizierten Aklavinon- oder Pyrromycinon-Synthesen sieben nach diesem erstmals an ϵ -Rhodomycinonen (siehe Schema 42) erprobten Verfahren ablaufen. Die Wege zu den Schlüsselverbindungen sind unterschiedlich. Am häufigsten wird ein olefi-

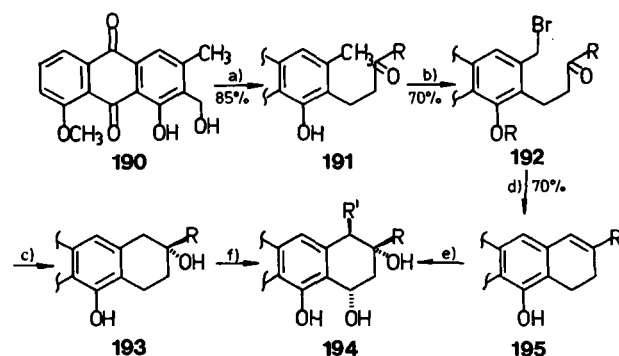
nisches tetracyclisches Grundgerüst mit Ethylseitenkette an C-9 durch Diels-Alder-Reaktion von Juglon mit Dien-Vorstufen wie **184** aufgebaut (vgl. Schemata 26–29), wie die Aklavinon-Synthese von *Boeckman* et al.^[145] zeigt (Schema 44). Die Ozonolyse von **186** führt zu einer um ein C-Atom zu kurzen Ketocarbonsäure **187**, die durch Arndt-Eistert-Reaktion zum Ketoester **188** verlängert wird. Cyclisierung und Hydroxylierung von **188** führen je nach den Vorstufen zu Aklavinon **2**^[145–147], Pyrromycinon **3**^[146], Auramycinon **189**, $\text{R}' = \text{CH}_3$ ^[147], oder 2-Hydroxyaklavinon^[148] (Schema 44).



Schema 44. a) 1) **184**: **99** = 4.4:1, $175-180^\circ\text{C}$; 2) Methylierung. b) Ac_2O , HClO_4 . c) O_3 . d) Arndt-Eistert-Homologisierung. e) Triton B, $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, -20°C ; Hydroxylierung an C-7.

Bei unseren Aklavinon-^[149], Pyrromycinon- und Auramycinon-Synthesen^[150] haben wir die offenkettigen Bromide **192** eingesetzt, die ausgehend vom Hydroxymethylanthrachinon **190** über die Ketone **191** zugänglich waren. Da ein direkter Ersatz des Broms in **192** durch Carboxylat-Äquivalente wie Cyanid nicht möglich war (vgl. auch ^[147]), haben wir zur Kettenverlängerung auch die Arndt-Eistert-Reaktion^[149] oder die Grignardierung bei -78°C mit hochaktivem Magnesium^[151] gewählt^[150].

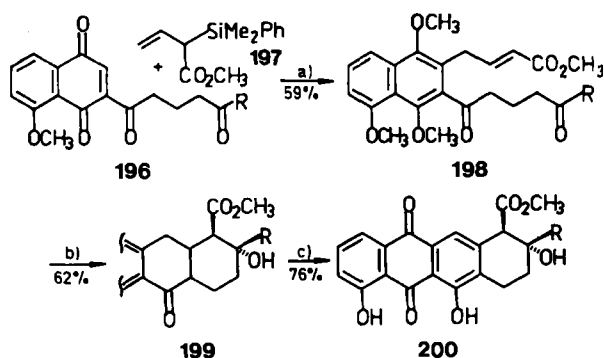
Die reaktiven Bromide **192**, die auch Ausgangsmaterialien für viele 11-Desoxyanthracyclinone vom Typ A sind, lassen sich mit Magnesium direkt zu den Alkoholen *rac*-**193**^[132] oder durch Wittig-Reaktion in ausgezeichneten Ausbeuten zu den Olefinen **195**^[152] cyclisieren. Ausgehend von den Olefinen **195** gelangt man über die schon erwähnten (siehe Schema 23) Methoden der Epoxidierung, nucleo-



Schema 45. a) Drei Stufen siehe Schema 44. b) 1) Pivaloylchlorid, Dimethylaminopyridin (DMAP), Pyridin; 2) NBS, CCl_4 , $h\nu$. c) Aktiviertes Mg/THF . d) PPh_3 , K_2CO_3 , THF, [18]Krone-6, 3 h Sieden. e) 1) MCPBA; 2) NaOAc ; 3) NaOH und anschließende Hydroxylierung. f) Hydroxylierung. – $\text{R} = \text{CH}_3$, C_2H_5 ; $\text{R}' = \text{H}$, OH ; $\text{R}' + \text{H}-10 = -\text{O}-$.

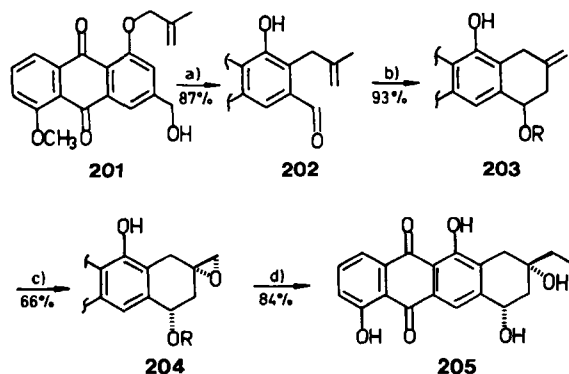
philen Epoxid-Öffnung und Hydroxylierung in die Reihe der Citromycinone *rac*-**194** (R' = H oder OH^[132]) oder nach Oxidation zu 8-Desmethoxy-ariancamycinonen *rac*-**194** mit Oxogruppe an C-10^[152] (Schema 45; zur Synthese von 10-Oxoanthracyclinonen vgl. auch ^[153,154]). Eine enantioselektive Epoxidierung von Olefinen des Typs **195** gelang mit chiralen Milchsäure-Komplexen von Oxodiperoxomolybdän mit maximal 73% *ee*^[155].

Ähnlich wie bei den Muxfeldtschen Tetracyclin-Synthesen^[156] werden bei der Aklavinon-Synthese von *Maruyama et al.*^[157] gleich beide Ringe A und B in einer sequentiellen Reaktion aufgebaut („Zipper-Reaktion“). Der den Ketoestern analoge Bicyclus **198** wird durch Michael-Addition des silylierten Esters **197** an das Naphthochinon **196** erhalten. Bei der basenkatalysierten Cyclisierung von **198** entstehen neben einem tricyclischen Keton drei stereoisomere tetracyclische Produkte. Durch umfangreiche Optimierungsarbeiten konnte die Ausbeute am gewünschten Produkt *rac*-**199** bei Verwendung des [2.2.2]Cryptanden (Kryptofix) auf 62% gesteigert werden. Nach Oxidation zum Chinon und Aromatisierung des Ringes B gelangt man zu 7-Desoxyauramycinon *rac*-**200**, R = CH₃, Desoxyaklavinon *rac*-**200**, R = C₂H₅, und der 13-Methyl-Verbindung *rac*-**200**, R = *i*Pr^[157] (Schema 46).



Schema 46. a) CH₂Cl₂, SnCl₄, –78 bis –20 °C, 2 h. b) 1) KH, Kryptofix 222/Hexamethylphosphorsäuretriimid (HMPT), THF, –78 bis –50 °C, 3 h; 2) *t*-BuMe₂SiCl, Imidazol. c) 1) Ce⁴⁺; 2) NaHSO₃; 3) Br₂, AIBN, CCl₄; 4) N(C₂H₅)₃; 5) AlCl₃.

Unter Aufbau des Ringes A verläuft auch die Citromycinon-Synthese von *Hauser und Mal*^[158], die ein schönes Beispiel für die von *Rutledge et al.*^[159] in die Anthracyclinon-Chemie eingeführte reduktive Claisen-Umlagerung ist. So lagert sich z. B. die reduzierte Form von **201** bei we-

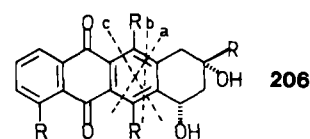


Schema 47. a) 1) Na₂S₂O₄, DMF, Erhitzen; 2) BaMnO₄, CH₂Cl₂. b) SnCl₄, CH₂Cl₂. c) Sharpless-Epoxidierung. d) 1) 2 CuCN, 12 CH₃Li, THF, 0 °C; 2) AlCl₃.

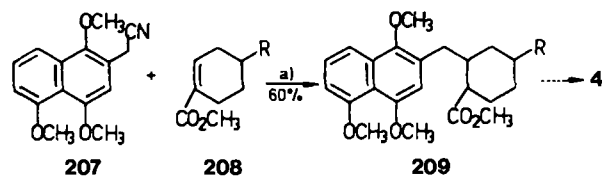
sentlich niedrigeren Temperaturen zu **202** um, als die chinonide Form **201**. Ein interessanter Schritt ist die durch Zinntetrachlorid katalysierte Cyclisierung des ungesättigten Aldehyds **202** zum exocyclischen Olefin *rac*-**203**. Die Synthese von γ -Citromycinon *rac*-**205** wird durch Epoxidierung von *rac*-**203** zu *rac*-**204**, Öffnung mit Lithiumdimethylcuprat und Etherspaltung abgeschlossen^[158] (Schema 47).

4.2. Aufbau von Ring B

Von den vier Möglichkeiten zum Aufbau von Ring B sind drei – die Wege „a“, „c“ – verwirklicht (siehe **206**). Die anionische Verknüpfung zweier ungleicher Bausteine eignet sich auch zur Synthese von 6- oder 11-Desoxyanthracyclinonen. Dazu werden die Michael-Addition und die nucleophile Addition mit positionsspezifisch lithiierten Arenen angewendet.

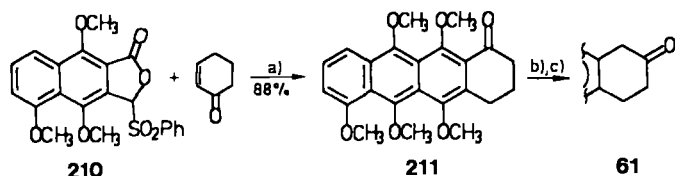


Von Michael-Additionen des Benzylcyanids **207** an den cyclischen α,β -ungesättigten Ester **208** machen *Parker et al.*^[160] sowie *Kende et al.*^[161] zum regioselektiven Aufbau der Vorstufen **209** Gebrauch. Die weitere Überführung in Tetracycline erfordert die oxidative Eliminierung der Cyangruppe und eine Friedel-Crafts-Cyclisierung (Schema 48).



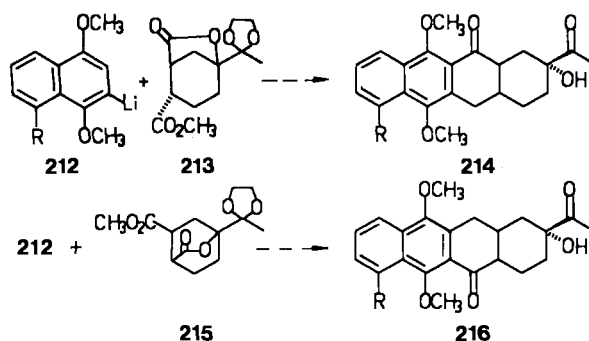
Schema 48. a) Kalium-Enolat von **207**, –56 °C, 3 h.

Die Ringschlüsse nach „b“ in **206** und auch die Bildung von Ring C sind im Verlauf der Anthracyclinon-Chemie systematisch z. B. in den Arbeitskreisen von *Hauser*^[162], *Kraus*^[163], *Staunton*^[164], *Swenton*^[43] und *Weinreb*^[165] zu einer allgemein anwendbaren Synthesemethode für linear anellierte Ringsysteme ausgebaut worden. Das Prinzip wird an der Umsetzung des tricyclischen Phenylsulfonyl-furanons **210** deutlich^[166]. Durch Deprotonierung entsteht aus **210** ein 1,4-Dipol, der in einer sequentiellen Reaktion mit α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen wie Cyclohexanon zunächst unter Michael-Reaktion und dann unter nucleophiler Addition des intermediären Enolats an die Estergruppe reagiert. Das Addukt **211** kann durch die in Schema 49 angegebenen Reaktionen unter Verschiebung der Carbonylgruppe von C-10 nach C-9 in die Daunomycinon-Vorstufe **61** umgeformt werden^[166]. Durch Umgruppierung der funktionellen Gruppen im Furanon **210** können Produkte mit inversem Substitutionsmuster erhalten werden^[166]. Zu ähnlichen Produkten führt auch die Reaktion bicyclischer Furanone mit bicyclischen Enonen^[167] (Schema 49).



Schema 49. a) LiNiPr_2 , THF, -78°C , 30 min, dann 0°C . b) 1) NaBH_4 ; 2) H^+ . c) 1) $\text{OsO}_4/(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{NO}$; 2) H^+ , $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; 3) Cerammoniumnitrat; 4) AgO/HNO_3 ; 5) Trifluoressigsäure, HCl .

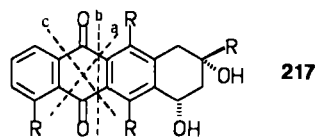
Über Weg „c“ in **206** lassen sich sehr flexibel sowohl die 6-^[168] als auch die 11-Desoxydaunomycinone^[169] – durch Kupplung des lithiierten Naphthalins **212** mit dem Esterlacton *rac*-**213** zu *rac*-**214** bzw. von *rac*-**215** zu *rac*-**216** – herstellen^[170]. Bemerkenswert ist, daß jeweils die Estergruppe bevorzugt angegriffen wird, wodurch sich die Regiochemie der Addukte lenken läßt (Schema 50). Ein Nachteil bei den 6-Desoxyverbindungen ist die geringe Ausbeute (26%) der C-7-Hydroxylierung, weil die fehlende *peri*-ständige OH-Gruppe eine zweifache Bromierung dieser Position erlaubt^[171]. Diese Einschränkung entfällt beim Einsatz höher funktionalisierter AB-Bausteine (siehe Abschnitt 4.3).



Schema 50. R = H, OCH_3 .

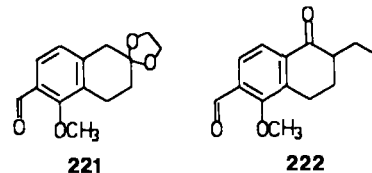
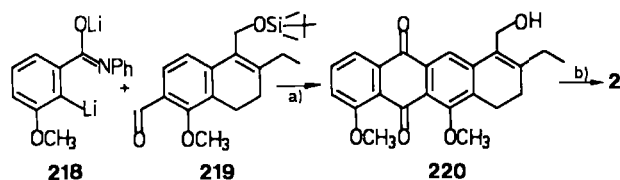
4.3. Aufbau von Ring C

Die Reaktionen unter Aufbau von Ring C haben große Bedeutung, weil sehr konvergent zwei etwa gleich große Bausteine verknüpft werden und Ring D in Form substituierter Benzol-Derivate eingeführt wird, die in der Regel gut zugänglich sind. Von den vier Möglichkeiten sind drei – die Wege „a“–, „c“ – realisiert (siehe 217).



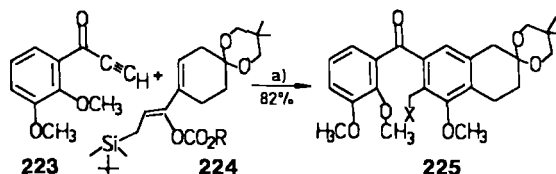
Der Weg „a“ wurde systematisch von Kende et al. zur Synthese von 11-Desoxyanthracyclinonen durch Verknüpfung des lithiierten Benzamids **218** mit den bicyclischen Aldehyden **221**^[100], *rac*-**222**^[172] oder **219**^[173] untersucht. Besonders elegant ist bei der Aklavinon-Synthese der Einbau der zukünftigen Estergruppe als Hydroxymethylgruppe; dies erlaubt die asymmetrische Epoxidierung des tetra-

cyclischen Allylalkohols **220** nach Sharpless^[48] (Schema 51).



Schema 51. a) $n\text{BuLi}$, Tetramethylethylenediamin (TMEDA), vier weitere Stufen. b) Sharpless-Epoxidierung, Jones-Oxidation, Veresterung, fünf weitere Stufen.

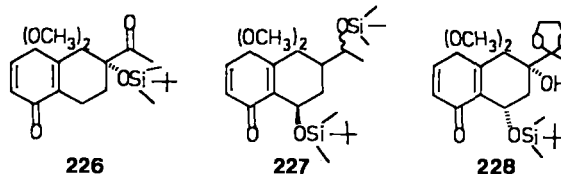
In einer Untersuchung von Vedejs und Nader^[174] wird das benzyliche Carbanion nicht durch die Cyangruppe wie in **207**, sondern durch einen Silylrest stabilisiert. Dagegen ist im Cyclisierungsschritt für die nucleophile Substitution nach Art einer Hassall-Cyclisierung^[175] der Austausch der Silylgruppe in **225**, $\text{X} = \text{SiR}_3$, gegen die Cyangruppe notwendig^[176]. Das Addukt **225**, $\text{X} = \text{SiR}_3$, ist in einer bemerkenswert regioselektiven Diels-Alder-Reaktion (11:1 zugunsten des *m*-Produkts) aus den Komponenten **223** und **224** zugänglich^[176] (Schema 52).



Schema 52. a) 1) Toluol, 130°C ; 2) Dichlordicyan-*p*-benzoquinon (DDQ), Benzol, 50°C . $\text{X} = \text{SiR}_3$ oder CN .

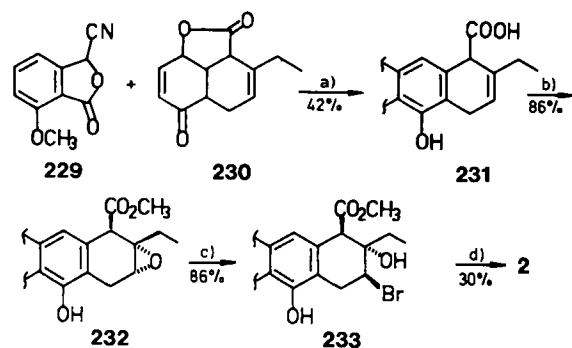
Die Verknüpfung „b“ in **217** hat, wie schon erwähnt, grundsätzliche Bedeutung bei der Synthese linear anellierter Ringsysteme erlangt. Neben den in der Gruppe von Hauser^[162] entwickelten Phenylsulfonylisobenzofuranen werden die von Kraus^[163] erstmals synthetisierten analogen Cyanide, z. B. **229**, verwendet (zur Herstellung derivatisierter Isobenzofuranone mit Cyangruppen siehe^[177]). Das gemeinsame Prinzip dieser Reaktionen ist die Michael-Addition des von **229** abgeleiteten Phthalid-Anions an α,β -ungesättigte Systeme wie **226**^[178], *rac*-**227**^[179], **228**^[43] oder *rac*-**230**, gefolgt von spontaner Cyclisierung zu tetracyclischen Anthracyclinon-Vorstufen.

Die Chinon-Monoacetale sind aus den in Abschnitt 2.2 besprochenen AB-Bausteinen zugänglich. Die Regioselek-



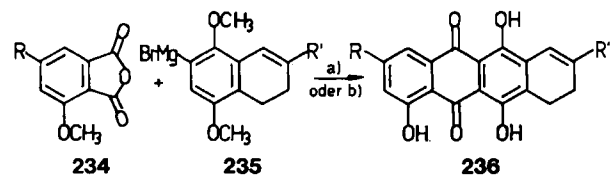
tivität der Synthesen wird durch die positionselektive Spaltung von Diacetalen zu den gewünschten Monoacetalen bestimmt. Diese Spaltung zugunsten der Monoacetalen gelang in den Arbeitskreisen von Swenton^[43] bzw. Rodrigo^[179] in den Verhältnissen 87 : 13 bzw. 9 : 2 (vgl. ^[180]). Völlig einheitlich verläuft dagegen die Spaltung über Benzyl-ether **30**, R = PhCH₂, CH₃^[40, 41, 181].

Die Verknüpfung des Phthalids **229** mit dem bicyclischen Michael-Acceptor *rac*-**230** ist der Schlüsselschritt der Aklavinon-Synthese von Li et al.^[182]. Zur Hydroxylierung in tertiärer Position wird das aus *rac*-**231** erhältliche Epoxid *rac*-**232** mit Bromwasserstoff geöffnet und das Brom reaktiv entfernt^[182] (Schema 53).



Schema 53. a) 1) LiNiPr₃, THF/HMPT, + **230**, 20°C, 2 h; 2) O₂; 3) CH₂N₂. b) MCPBA. c) NaBr, TosOH, CH₃CN. d) Vier Stufen.

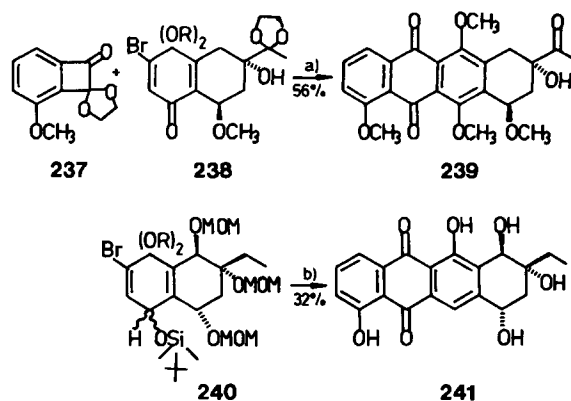
Nach dem Verfahren von Braun können sowohl Daunomycinone als auch Rhodomycinone^[59] bereitet werden. Schlüsselschritt ist die regioselektive Addition der Grignard-Verbindungen **235** (R' = H oder C₂H₅) an die Phthal-säureanhydride **234** (R = H oder OCH₃), gefolgt von Friedel-Crafts-Cyclisierung zu **236**. Die olefinischen Derivate **236** ohne Seitenkette (R = H oder OCH₃, R' = H) werden in Daunomycinone, das Derivat mit Ethylgruppe (R = H, R' = C₂H₅) wird in Rhodomycinone umgewandelt (Schema 54).



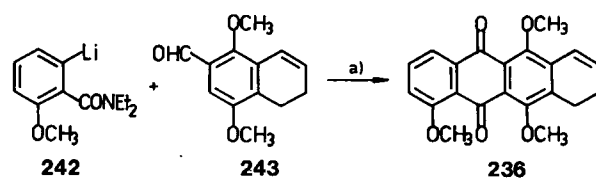
Schema 54. a) Für R = R' = H: 1) THF/TMEDA; 2) HF; 3) AlCl₃, Epoxidierung und Ringöffnung. b) Für R = H oder OCH₃, R' = C₂H₅: 1) THF/TMEDA; 2) HF, MCPBA; 3) H⁺; 4) siehe Schema 30-32.

Ebenfalls metallierte AB-Bausteine von *rac*-**238** und *rac*-**240** setzten Swenton et al. mit dem Monoacetal **237** um und erhielten das Daunomycinon-Derivat *rac*-**239**^[183] bzw. β-Citromycinon *rac*-**241**^[184]. Insbesondere der hochfunktionalisierte AB-Baustein *rac*-**240** (siehe Abschnitt 2.2) löst das bei 6-Desoxy-Verbindungen schwierige Problem der C-7-Hydroxylierung (Schema 55; zur Citromycinon-Synthese über α-Hydroxyaldehyde vgl. ^[185]).

Zur olefinischen Daunomycinon-Vorstufe **236** gelangten Furukawa et al.^[186] nach Weg „c“ in **217** durch Addition des lithiierten Arens **242** an den Aldehyd **243** (Schema 56). Die Lithiierung zu **242** wird durch die benachbarte Benzamidgruppe selektiv in *o*-Stellung gelenkt; diese Reaktion wird auch von anderen Autoren zur Synthese von Anthracyclinon-Vorstufen genutzt^[42, 187].



Schema 55. a) *n*BuLi. b) *t*BuLi. R = CH₃, MOM = CH₃OCH₂.



Schema 56. a) THF, -78°C, dann 12 h bei 20°C.

5. Ausblick

Mit der Herstellung der Anthracyclinone ist die Synthese-Aufgabe noch nicht beendet: Es gilt, die Aglycone mit Zuckern wie Daunosamin oder Rhodosamin zu den biologisch wirksamen glycosidischen Anthracyclinen zu verknüpfen. Dabei ist die effiziente Synthese neuer Anthracycline, die mehrere Zuckerreste enthalten, noch eine enorme Herausforderung. Für diese Zwecke werden größere Mengen totalsynthetisch gewonnener enantiomerenreiner Aglycone benötigt, die nicht durch Abwandlung der Naturstoffe hergestellt werden können. Neben Aglyconen mit unnatürlichen Substitutionsmustern (z. B. 4-Desoxyverbindungen) stehen Heteroanaloge im Vordergrund des Interesses.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung, den Firmen BASF, Bayer und Hoechst AG für Chemikalienspenden und Dr. W. Priyono für die Hilfe bei der Literaturbeschaffung.

Eingegangen am 18. November 1985,
veränderte Fassung am 22. April 1986 [A 587]

- [1] a) Struktur: H. Brockmann, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* 21 (1963) 121; b) R. H. Thomson: *Naturally Occurring Quinones*, Academic Press, New York 1971, S. 536; c) J. Berdy, A. Aszalos, M. Bostian, K. L. McNitt: *Handbook of Antibiotic Compounds*, Vol. 4, CRC Press, Boca Raton, FL (USA) 1980, S. 81.
- [2] Isolierung neuer Strukturen: a) H. Brockmann, B. Scheffer, C. Stein, *Tetrahedron Lett.* 1973, 3699; b) H. Brockmann, H. Greve, *ibid.* 1975, 831; c) T. Oki, *J. Antibiot.* 30 (1977) S. 70; d) P. F. Wiley, R. B. Kelly, E. L. Caron, V. H. Wiley, J. H. Johnson, F. A. MacKellar, S. A. Mizaak, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 542; e) G. Cassinelli, G. Rivola, D. Ruggieri, F. Arcamone, A. Grein, S. Merli, G. Spalla, A. M. Casazza, A. DiMarco, G. Pratesi, *J. Antibiot.* 35 (1982) 176; f) D. E. Nettleton, Jr., D. M. Balitz, T. W. Doyle, W. T. Bradner, D. L. Johnson, F. A. O'Herron, R. H. Schreiber, A. B. Coon, J. E. Moseley, R. W. Myllymaki, *J. Nat. Prod.* 43 (1980) 242; 47 (1984) 698; g) T. Uchida, M. Imoto, T. Masuda, K. Imamura, Y. Hatori, T. Sawa, H. Nagunawa, M. Hamada, T. Takeuchi, H. Umezawa, *J. Antibiot.* 36 (1984) 1083; h) A. Yoshimoto, Y. Matsuzawa, T. Ishikura, T. Sawa, T. Takeuchi, H. Umezawa, *ibid.* 37 (1985) 920.
- [3] Wirkung: a) F. Arcamone, *Lloydia* 40 (1977) 45; b) S. Penco, *Chim. Ind. (Milan)* 65 (1983) 359; c) F. Arcamone: *Doxorubicin*, Academic Press,

- New York 1980; d) S. T. Crooke, S. D. Reich (Hrsg.): *Anthracyclines, Current Status and New Developments*, Academic Press, New York 1981; e) J. R. Brown, S. H. Imam, *Prog. Med. Chem.* 21 (1984) 170; f) F. Arcamone, *Med. Res. Rev.* 4 (1984) 153; g) B. R. J. Abdella, J. Fisher, *EHP, Environ. Health Perspect.* (1985); h) E. M. Acton, G. L. Tong, C. W. Mosher, R. L. Wolgemuth, *J. Med. Chem.* 27 (1984) 638; i) G. Cassinelli, M. Ballabio, F. Arcamone, A. M. Casaza, A. Podesta, *J. Antibiot.* 38 (1985) 856.
- [4] Biogenese: a) W. D. Ollis, I. O. Sutherland, R. C. Codner, J. J. Miller, G. A. Miller, *Proc. Chem. Soc. (London)* 1960, 347; b) M. L. Casey, R. C. Paulick, H. M. Whitlock, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 1627; c) P. F. Wiley, P. W. Elrod, V. P. Marshall, *ibid.* 43 (1978) 3457; d) A. Yoshimoto, T. Oki, H. Umezawa, *J. Antibiot.* 33 (1980) 1199; e) A. Yoshimoto, T. Oki, T. Takeuchi, H. Umezawa, *ibid.* 33 (1980) 1158; f) A. Yoshimoto, Y. Matsuzawa, T. Oki, *J. Antibiot.* 34 (1982) 951; g) C. R. Hutchinson, *Antibiotics* 4 (1981) 1; *Chem. Abstr.* 94 (1981) 188241x; h) C. Wagner, K. Eckardt, G. Schumann, W. Ihn, D. Tresselt, *J. Antibiot.* 37 (1984) 691.
- [5] T. M. Harris, C. M. Harris, K. B. Hindley, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* 31 (1974) 217.
- [6] K. Krohn, M. Radeloff, *Chem. Ber.* 111 (1978) 3823.
- [7] K. Krohn, B. Behnke, *Liebigs Ann. Chem.* 1983, 1818.
- [8] T. R. Kelly, L. Ananthasubramanian, K. Borath, J. W. Gillard, R. N. Goerner, Jr., P. F. King, J. M. Lyding, W.-G. Tsang, J. Vaya, *Tetrahedron* 40 (1984) 4569.
- [9] G. Quinkert, H. Stark, *Angew. Chem.* 95 (1983) 651; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 637.
- [10] Synthese: a) T. R. Kelly, *Annu. Rep. Med. Chem.* 14 (1979) 288; b) W. A. Remers: *The Chemistry of the Antitumor Antibiotics, Vol. 1*, Wiley, New York 1979; c) T. Kametani, K. Fukumoto, *Med. Res. Rev.* 1 (1980) 23; d) H. S. El Khadem (Hrsg.): *Anthracycline Antibiotics*, Academic Press, New York 1982; e) S. Terashima, *J. Synth. Org. Chem. Jpn. (Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi)* 40 (1982) 20; f) V. Sniekus, N. Altintas in J. ApSimon (Hrsg.): *The Total Synthesis of Natural Products, Vol. 8*, Wiley-Interscience, New York, im Druck; g) R. T. Kelly (Hrsg.): *Tetrahedron Symposium-in-Print No. 17: Recent Aspects of Anthracycline Chemistry*, *Tetrahedron* 40 (1984) 4537-4793; h) M. J. Broadhurst, C. H. Hassall, G. J. Thomas, *Chem. Ind. (London)* 1985, 106.
- [11] Übersicht zur Anthrachinon-Chemie: O. Bayer in *Houben-Weyl-Müller: Methoden der Organischen Chemie, Band VII/3c*, Thieme, Stuttgart 1979.
- [12] F. Arcamone, L. Bernardi, B. Patelli, P. Giardino, A. Di Marco, A. M. Casazza, C. Soranzo, C. Pratesi, *Experientia* 34 (1978) 1255.
- [13] C. M. Wong, D. Popien, R. Schenk, J. Te Raa, *Can. J. Chem.* 49 (1971) 2712.
- [14] A. S. Kende, Y.-g. Tsay, J. E. Mills, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 1967.
- [15] D. Dominguez, R. J. Ardecky, M. P. Cava, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 1608.
- [16] M. Suzuki, T. Matsumoto, R. Abe, Y. Kimura, S. Terashima, *Chem. Lett.* 1985, 57.
- [17] R. D. Gleim, S. Trenbeath, F. Suzuki, C. J. Sih, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 242.
- [18] D. G. Miller, S. Trenbeath, C. J. Sih, *Tetrahedron Lett.* 1976, 1637.
- [19] C. M. Wong, R. Schwenk, D. Popien, T.-L. Ho, *Can. J. Chem.* 51 (1973) 466.
- [20] R. J. Blade, P. Hodge, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979, 85.
- [21] A. S. Kende, J. L. Belletire, T. J. Bentley, E. Hume, J. Airy, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 4425.
- [22] A. V. Rama Rao, A. R. Mehendale, K. Bal Reddy, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 2415.
- [23] M. J. Broadhurst, C. H. Hassall, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1982, 2227.
- [24] P. N. Confalone, G. Pizzolato, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 4251.
- [25] a) K. S. Kim, E. Vanotti, A. Suarato, F. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 2483; b) S. D. Kimball, K. S. Kim, D. K. Mohanty, E. Vanotti, F. Johnson, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 3891.
- [26] A. V. Rama Rao, J. S. Yadey, K. Bal Reddy, A. R. Mehendale, *Tetrahedron* 40 (1984) 4643.
- [27] N. Tanno, S. Terashima, *Chem. Pharm. Bull.* 31 (1983) 821.
- [28] R. A. Russell, R. W. Irvine, A. S. Krauss, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 5817.
- [29] J. R. Wiseman, N. I. French, R. K. Hallmark, K. G. Chiong, *Tetrahedron Lett.* 1978, 3765.
- [30] A. S. Kende, D. D. Curran, Y.-g. Tsay, J. E. Mills, *Tetrahedron Lett.* 1977, 3537.
- [31] M. Suzuki, Y. Kimura, S. Terashima, *Chem. Lett.* 1984, 1543.
- [32] A. V. Rao, V. H. Deshpande, N. L. Laxma Reddy, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 2661.
- [33] J. F. Honek, M. L. Mancini, B. Belleau, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 257.
- [34] R. J. Ardecky, F. A. Kerdesky, M. P. Cava, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 1483.
- [35] D. Stephan, A. Gorgues, A. Le Coq, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 5649.
- [36] E. P. Kündig, V. Desobry, P. Simmons, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 6962.
- [37] C. M. Wong, A.-Q. Mi, J. Ren, W. Haque, K. Marat, *Tetrahedron* 40 (1984) 4789.
- [38] A. V. Rama Rao, B. Chanda, H. B. Borate, *Tetrahedron* 38 (1983) 3555.
- [39] M. P. Reddy, G. S. Krishna Rao, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 3549.
- [40] R. A. Russell, G. J. Collin, M. P. Crane, P. S. Gee, A. S. Krauss, R. N. Warrenner, *Aust. J. Chem.* 37 (1984) 1721.
- [41] R. A. Russell, A. S. Krauss, R. W. Irvine, R. N. Warrenner, *Aust. J. Chem.* 38 (1985) 179.
- [42] M. P. Sibi, N. Altintas, V. Sniekus, *Tetrahedron* 40 (1984) 4593.
- [43] J. S. Swenton, J. N. Freskos, G. W. Morrow, A. D. Sercel, *Tetrahedron* 40 (1984) 4625, zit. Lit.
- [44] M. J. Broadhurst, C. H. Hassall, G. J. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1982, 2239.
- [45] J. N. Gardner, F. E. Carbon, D. Gnoj, *J. Org. Chem.* 33 (1968) 3294.
- [46] M. J. Broadhurst, C. H. Hassall, G. J. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1982, 2249.
- [47] F. Arcamone, L. Bernardi, B. Patelli, A. Di Marco, DOS 2601795 (29. Juli 1976); *Chem. Abstr.* 85 (1976) 142918j.
- [48] V. S. Martin, S. S. Woodard, T. Katsuki, Y. Yamada, M. Ikeda, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 6237.
- [49] O. Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1.
- [50] a) K. Tamoto, S. Terashima, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 3715; b) *Chem. Pharm. Bull.* 32 (1984) 4328.
- [51] S. Terashima, S. Jew, K. Koga, *Chem. Pharm. Bull.* 27 (1979) 2351.
- [52] R. A. Russell, P. S. Gee, R. W. Irvine, R. N. Warrenner, *Aust. J. Chem.* 37 (1984) 1709.
- [53] a) M. Suzuki, Y. Kimura, S. Terashima, *Chem. Lett.* 1985, 367; b) *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 6481.
- [54] J.-C. Florent, A. Genot, C. Monneret, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 5295.
- [55] a) F. Bennani, J.-C. Florent, M. Koch, C. Monneret, *Tetrahedron* 40 (1984) 4669; b) A. Anne, F. Bennani, J.-C. Florent, J. Moiroux, C. Monneret, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 2641.
- [56] K. Krohn, H. Rieger, unveröffentlicht.
- [57] D. Seebach, R. Naef, G. Calderani, *Tetrahedron* 40 (1984) 1313.
- [58] C. E. Coburn, D. K. Anderson, J. S. Swenton, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 1455.
- [59] M. Braun, *Tetrahedron* 40 (1984) 3549, zit. Lit.
- [60] J. R. Wiseman, G. F. Budde, M. P. Meyer, ACS-Meet. Philadelphia, August 1984.
- [61] F. A. J. Kerdesky, R. J. Ardecky, W. V. Lakshmikantham, M. P. Cava, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 1992.
- [62] R. J. Ardecky, D. Dominguez, M. P. Cava, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 409.
- [63] T. Watabe, Y. Takahashi, M. Oda, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 5623.
- [64] J. Tamirez, P. Vogel, *Angew. Chem.* 96 (1984) 61; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 74.
- [65] R. Breslow, R. J. Corcoran, B. B. Snider, R. J. Doll, P. L. Khanna, R. Kaleya, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 905.
- [66] J. Tamirez, P. Vogel, *Tetrahedron* 40 (1984) 4549, zit. Lit.
- [67] T. R. Kelly, W.-G. Tsang, *Tetrahedron Lett.* 1978, 4457.
- [68] W. W. Lee, A. P. Martinez, T. H. Smith, D. W. Henry, *J. Org. Chem.* 41 (1976) 2296.
- [69] R. P. Potman, F. J. van Kleef, H. W. Scheeren, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 1955.
- [70] J. C. Carretero, J. C. Cuevas, A. Echavarren, F. Farina, P. Prados, *J. Chem. Res. (S)* 1984, 6; *(M)* 1984, 147, zit. Lit.
- [71] F. Farina, M. T. Molina, M. C. Paredes, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 111.
- [72] R. A. Russell, G. J. Collin, M. Sterns, R. N. Warrenner, *Tetrahedron Lett.* 1979, 4229.
- [73] A. V. Rama Rao, G. Venkatswamy, S. M. Javeed, V. H. Deshpande, B. R. Rao, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 1552.
- [74] A. M. Birch, J. H. Mercer, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 745.
- [75] R. B. Garland, J. R. Palmer, J. A. Schulz, P. B. Sollman, R. Rappo, *Tetrahedron Lett.* 1978, 3669.
- [76] P. C. Bulman-Page, S. V. Ley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1984, 1847, zit. Lit.
- [77] Y. Tamura, T. Yakura, J. Hauta, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 3837.
- [78] R. C. Gupta, D. A. Jackson, R. J. Stoodley, D. J. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1985, 525.
- [79] R. C. Gupta, P. A. Harland, R. J. Stoodley, *Tetrahedron* 40 (1984) 4657.
- [80] P. N. Preston, T. Winwick, J. O. Morley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1985, 39.
- [81] R. P. Potman, N. J. M. C. Janssen, J. W. Scheeren, R. J. F. Nivard, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 3628.
- [82] a) K. Krohn, K. Tolkiehn, *Chem. Ber.* 112 (1979) 3453; b) 113 (1980) 2976.
- [83] a) F. Fariña, J. C. Vega, *Tetrahedron Lett.* 1972, 1655; b) vgl. Übersicht: S. Berger, A. Riecker in S. Patai (Hrsg.): *The Chemistry of Quinoid Compounds*, Wiley, New York 1974, S. 172.

- [84] T. R. Kelly, J. Vaya, L. Ananthasubramanian, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 5983.
- [85] J. Yadev, P. Corey, C.-T. Hsu, K. Perlman, C. J. Sih, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 811.
- [86] A. S. Kende, Y.-G. Tsay, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 140.
- [87] T. Hiyama, M. Sawahata, Y. Kusano, *Chem. Lett.* 1985, 611.
- [88] S. Chew, R. Ferrier, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 911.
- [89] R. J. Ferrier, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1979, 1455.
- [90] a) H. H. Inhoffen, H. Muxfeldt, H. Schaefer, H. Kramer, *Croat. Chem. Acta* 29 (1957) 329; b) H. Muxfeldt, *Angew. Chem.* 74 (1962) 825; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1 (1962) 372.
- [91] a) T. R. Kelly, J. W. Gillard, R. N. Goerner, *Tetrahedron Lett.* 1976, 3873; b) T. R. Kelly, N. D. Parekh, E. N. Trachtenberg, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 5009.
- [92] a) R. K. Boeckman, Jr., T. M. Dolak, K. O. Culos, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 7098; b) *J. Org. Chem.* 44 (1979) 4596.
- [93] K. Krohn, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 3557.
- [94] P. Brassard, J. Savard, *Tetrahedron Lett.* 1979, 4911.
- [95] M. D. Rozeboom, I.-M. Tegmo-Larson, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 2338.
- [96] a) J. P. Gesson, J. C. Jacquesy, M. Mondon, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 3351; b) *Nouv. J. Chim.* 7 (1983) 205.
- [97] J. G. Bauman, R. B. Barber, R. D. Gless, H. Rapoport, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 4777.
- [98] a) M. E. Jung, M. Node, R. W. Pfluger, M. A. Lyster, J. A. Lowe, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 1150; b) *Tetrahedron* 40 (1984) 4751.
- [99] J.-P. Gesson, M. Mondon, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 421.
- [100] A. S. Kende, S. Boettger, *J. Org. Chem.* 46 (1982) 2799.
- [101] Y. Tamura, M. Sasho, H. Ohe, S. Akai, Y. Kita, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 1549.
- [102] a) J. G. Bauman, R. C. Hawley, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 3891; b) 50 (1985) 1569.
- [103] R. K. Boeckman, S. H. Cheon, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 4112.
- [104] Y. Naruta, M. Kashiwagi, Y. Nishigaichi, H. Uno, K. Maruyama, *Chem. Lett.* 1983, 1687.
- [105] G. A. Kraus, B. S. Fulton, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 1782; b) *Tetrahedron* 40 (1984) 4777.
- [106] T. Kametani, M. Takeshita, H. Nemoto, F. Fukumoto, *Chem. Pharm. Bull.* 26 (1978) 556.
- [107] A. Amaro, M. C. Carreno, F. Fariña, *Tetrahedron Lett.* 1979, 3983.
- [108] E. Broser, K. Krohn, P. Schiess, unveröffentlicht.
- [109] M. J. Broadhurst, L. H. Hassall, G. J. Thomas, *Tetrahedron* 40 (1984) 4649.
- [110] M. E. Jung, J. A. Lowe, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 2371.
- [111] F. Fariña, J. Primo, T. Torres, *Chem. Lett.* 1980, 77.
- [112] J. R. Wiseman, J. J. Pendery, C. A. Otto, K. G. Chiong, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 516.
- [113] J. R. Wiseman, N. I. French, R. K. Hallmark, K. G. Chiong, *Tetrahedron Lett.* 1978, 3765.
- [114] Y. Tamura, M. Sasho, S. Akai, A. Wada, Y. Kita, *Tetrahedron* 40 (1984) 4539, zit. Lit.
- [115] Y. Tamura, M. Akai, H. Kishimoto, J.-i. Sekihachi, Y. Kita, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 196.
- [116] Zur Oxidation mit Cer(IV) vgl. L. Syper, K. Kloc, J. Mlochowski, Z. Szulc, *Synthesis* 1979, 521.
- [117] a) W. D. Wulff, P.-C. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 434; b) *Tetrahedron* 41 (1985) 5813; c) K. H. Dötz, M. Popall, *ibid.* 41 (1985) 5797.
- [118] F. Suzuki, S. Trenbeath, R. D. Gleim, C. J. Sih, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 4159.
- [119] a) C. Marschalk, F. Koenig, N. Ouroussoff, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3 (1936) 1545; b) C. Marschalk, *ibid.* 6 (1939) 655.
- [120] a) K. Krohn, C. Hemme, *Liebigs Ann. Chem.* 1979, 19; b) 1979, 35.
- [121] K. Krohn, B. Sarstedt, *Angew. Chem.* 95 (1983) 897; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 875; *Angew. Chem. Suppl.* 1983, 1267.
- [122] G. Arsenaault, A. D. Broadbent, P. Hutten-Czapski, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 437.
- [123] L. A. Mitscher, T.-S. Wu, I. Khanna, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 4809.
- [124] a) K. Krohn, F. Miehe, *Liebigs Ann. Chem.* 1985, 1329; b) K. Krohn, W. Baltus, *ibid.* 1982, 1579.
- [125] L. M. Harwood, L. C. Hodgkinson, J. K. Sutherland, P. Towers, *Can. J. Chem.* 62 (1984) 1922.
- [126] C. E. Lewis, *J. Org. Chem.* 35 (1979) 2938.
- [127] K. Krohn, W. Priyono, *Tetrahedron* 40 (1984) 4609.
- [128] R. J. Boatman, B. J. Whitlock, H. W. Sutherland, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 4822.
- [129] B.-T. Gröbel, D. Seebach, *Synthesis* 1977, 357.
- [130] a) K. Krohn, B. Behnke, *Liebigs Ann. Chem.* 1979, 2011; b) *Chem. Ber.* 113 (1980) 2994.
- [131] G. Köbrich, *Angew. Chem.* 84 (1972) 557; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 11 (1972) 473.
- [132] K. Krohn, *Liebigs Ann. Chem.* 1981, 2285.
- [133] a) D. J. Mincher, G. Shaw, E. De Clercq, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1983, 613; b) 1984, 1279; c) S. Qureshi, G. Shaw, *ibid.* 1984, 1279; d) 1985, 875; e) S. Qureshi, G. Shaw, G. E. Burgess, *ibid.* 1985, 1557.
- [134] K. Krohn, U. Müller, unveröffentlicht.
- [135] K. Krohn, E. Broser, H. Heins, unveröffentlicht.
- [136] A. E. Ashcroft, D. T. Davies, J. K. Sutherland, *Tetrahedron* 40 (1984) 4579.
- [137] M. P. Cava, Z. Ahmed, N. Benfaremo, R. A. Murphy, Jr., G. J. O'Malley, *Tetrahedron* 40 (1984) 4776.
- [138] K. Krohn, W. Baltus, *Synthesis*, im Druck.
- [139] K. Krohn, W. Priyono, *Angew. Chem.* 98 (1986) 338; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 339.
- [140] K. Krohn, W. Priyono, *Liebigs Ann. Chem.*, im Druck.
- [141] J. M. McNamara, Y. Kishi, *Tetrahedron* 40 (1984) 4685.
- [142] H. Sekizaki, M. Jung, J. M. McNamara, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 7372.
- [143] H. Tanaka, T. Yoshioka, Y. Shimauchi, Y. Matzuzawa, T. Oki, *J. Antibiot.* 33 (1980) 1323.
- [144] J. M. Essery, T. W. Dole, *Can. J. Chem.* 58 (1980) 1869.
- [145] R. K. Boeckman, Jr., F.-W. Sum, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 4604.
- [146] F. M. Hauser, D. Mal, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 1098.
- [147] J. P. Gesson, J.-C. Jacquesy, B. Renoux, *Tetrahedron* 40 (1984) 4743.
- [148] H. Tanaka, T. Yoshioka, Y. Shimauchi, A. Yoshimoto, T. Ishikura, H. Naganawa, T. Takeuchi, H. Umezawa, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 3351.
- [149] K. Krohn, *Liebigs Ann. Chem.* 1983, 2151.
- [150] K. Krohn, M. Klimars, H. J. Köhle, E. Ebeling, *Tetrahedron* 40 (1984) 3677.
- [151] E. P. Kündig, C. Perret, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 2606.
- [152] a) K. Krohn, E. Broser, *Liebigs Ann. Chem.* 1982, 1907; b) *J. Org. Chem.* 49 (1984) 3766.
- [153] J. P. Gesson, J.-C. Jacquesy, B. Renoux, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 2761.
- [154] A. S. Kende, S. Johnson, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 727.
- [155] E. Broser, K. Krohn, K. Hintzer, V. Schurig, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 2463.
- [156] Übersicht Tetracycline: W. Dürkheimer, *Angew. Chem.* 87 (1975) 751; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14 (1975) 721.
- [157] a) K. Maruyama, H. Uno, Y. Naruta, *Chem. Lett.* 1983, 1767; b) *Tetrahedron* 40 (1984) 4725.
- [158] F. M. Hauser, D. Mal, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 1862.
- [159] I. K. Boddy, P. J. Boniface, R. C. Cambie, P. A. Craw, Z.-D. Huang, D. S. Larsen, H. McDonald, P. S. Rutledge, P. D. Woodgate, *Aust. J. Chem.* 37 (1984) 1511.
- [160] a) K. H. Parker, J. L. Kalimerten, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 5881; b) K. A. Parker, E. A. Tallman, *Tetrahedron* 40 (1984) 4781.
- [161] A. S. Kende, J. Rizzi, J. Riemer, *Tetrahedron Lett.* 1979, 1201.
- [162] a) F. M. Hauser, R. P. Ree, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 178; b) 44 (1979) 2596; c) 45 (1980) 3061.
- [163] G. A. Kraus, H. Cho, S. Crowley, B. Roth, A. Sugimoto, S. Prugh, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 3439.
- [164] F. J. Leeper, J. Staunton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1984, 1053.
- [165] J. H. Dodd, R. S. Garigipati, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 4045.
- [166] F. M. Hauser, S. Prasanna, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 6378.
- [167] F. M. Hauser, V. M. Bughdanov, *Tetrahedron* 40 (1984) 4719, zit. Lit.
- [168] F. Angelucci, F. Arcamone, G. Barchielli, A. Suarato, E. Vanotti, S. Penco, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 530.
- [169] S. Penco, F. Angelucci, B. Ballabio, G. Barchielli, A. Suarato, E. Vanotti, A. Vigevari, F. Arcamone, *Tetrahedron* 40 (1984) 4677.
- [170] F. Angelucci, G. Barchielli, G. A. Brussani, M. Gigli, R. Hermann, A. Suarato, E. Vanotti, S. Penco, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 5693.
- [171] B. Behnke, *Dissertation*, Universität Hamburg 1982.
- [172] A. S. Kende, J. P. Rizzi, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 1779.
- [173] A. S. Kende, J. P. Rizzi, *Tetrahedron* 40 (1984) 4693.
- [174] E. Vedejs, B. Nader, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 3193.
- [175] M. J. Broadhurst, C. H. Hassall, G. J. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1977, 2502.
- [176] E. Vedejs, W. H. Miller, J. R. Pribish, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 3611.
- [177] J. N. Freskos, G. W. Morrow, J. S. Swenton, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 805.
- [178] R. A. Russell, A. S. Krauss, R. N. Warrenner, R. W. Irvine, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 1517.
- [179] B. A. Keay, R. Rodrigo, *Tetrahedron* 40 (1984) 4597.
- [180] C.-P. Chen, J. S. Swenton, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 4569.
- [181] R. A. Russell, R. W. Irvine, R. N. Warrenner, *Aust. J. Chem.* 38 (1985) 189.
- [182] T.-T. Li, Y. L. Wu, T. C. Walsgrove, *Tetrahedron* 40 (1984) 4701.
- [183] J. S. Swenton, D. K. Anderson, D. K. Jackson, L. Narasimhan, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 4825.
- [184] J. S. Swenton, D. K. Anderson, C. E. Coburn, D. Haag, *Tetrahedron* 40 (1984) 4633, zit. Lit.
- [185] K. Krohn, B. Behnke, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 395.
- [186] M. Watanabe, H. Maenosono, S. Furukawa, *Chem. Pharm. Bull.* 31 (1983) 2662.
- [187] I. Forbes, R. A. Pratt, R. A. Raphael, *Tetrahedron Lett.* 1978, 3965.