

# Anthracyclinon-Ring-C-Synthese via Chelat-Carbenkomplexe\*\*

Von Karl Heinz Dötz\* und Michael Popall

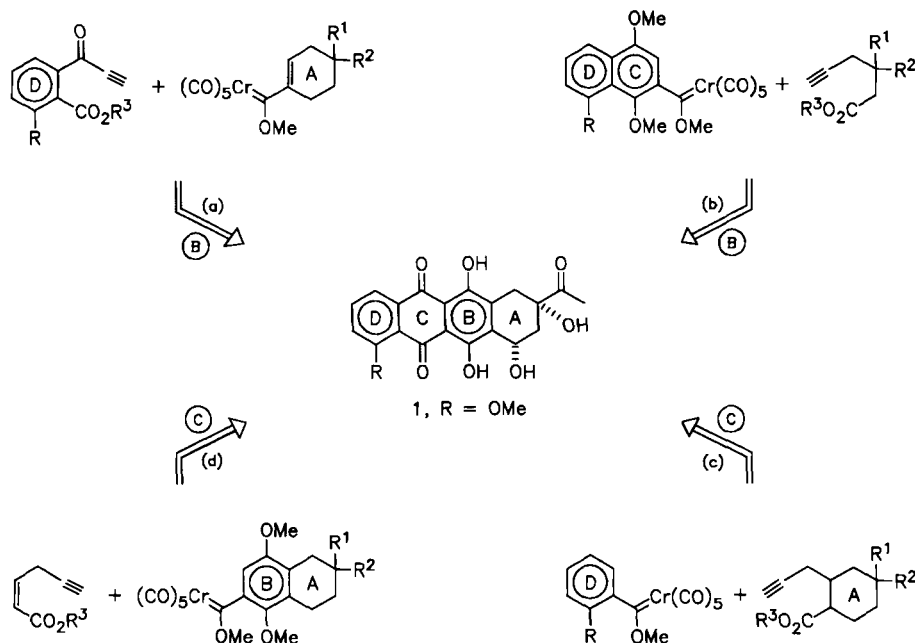
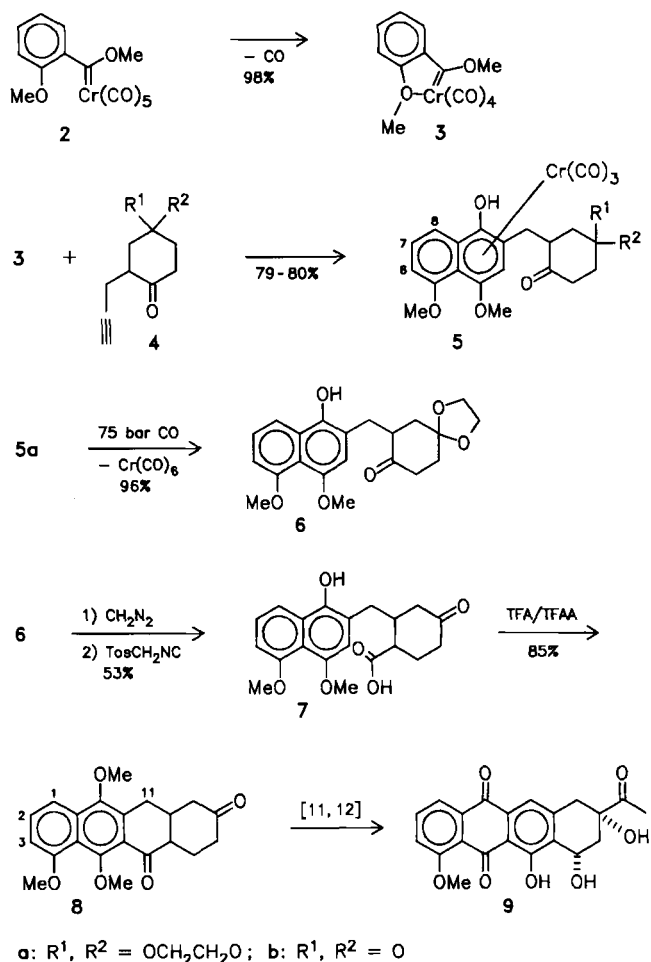
Professor Ulrich Schöllkopf zum 60. Geburtstag gewidmet

Anthracyclinone, die Aglycon-Komponenten der antitumoraktiven Anthracycline<sup>[2]</sup>, weisen in ihrem linearen tetracyclischen Gerüst in der Regel benachbarte zentrale Chinon- und Hydrochinon-Strukturen auf und bieten sich daher als Synthesziel für die Anellierung von Carbonylchrom-Carbenkomplexen an<sup>[3]</sup>. Das wichtigste Anthracyclinon ist Daunomycinon **1**, dessen Ringe B und C prinzipiell in mehreren Varianten – jeweils ausgehend von einem ungesättigten Carbenliganden, einem Carbonylliganden und einem Alkin – zugänglich sein sollten (Schema 1).

Nachdem der Aufbau des B-Rings nach den Routen (a) und (b) gelungen war<sup>[4-6]</sup>, wandten wir uns der Synthese des C-Rings zu.

Ausgangspunkt ist der Carbenkomplex **2** [Route (c)], der in siedendem *tert*-Butylmethylether quantitativ zum Chelat-Carbenkomplex **3**<sup>[7]</sup> decarboxyliert wird. Entscheidend für die Anellierung des Carbens an das Alkin zum Hydrochinon-Gerüst ist die lange Chrom-Sauerstoff-Bindung<sup>[8]</sup>, die sich unter milden Bedingungen (ca. 40°C) öffnen lässt. In Gegenwart der Alkine **4a** oder **4b** erhält man unter regiospezifischer Anellierung des Carbenliganden die koordinierten Naphthole **5a** bzw. **5b**. Das Carbonylmetall-Fragment wird zweckmäßigerweise unter CO-Druck abgespalten; dabei wird praktisch quantitativ Hexacarbonylchrom gewonnen, aus dem wieder der Carbenkomplex **3** erzeugt werden kann.

Für die Bildung des Rings B ist eine Funktionalisierung des Ketons **6** zur Carbonsäure **7** erforderlich. Sie gelingt nach *O*-Methylierung mit Isocyanmethyl(*p*-tolyl)sulfon<sup>[10]</sup>.



Schema 1. Carbenkomplex-Strategien für die Synthese von Daunomycinon **1**, R=OMe.

[\*] Prof. Dr. K. H. Dötz, Dr. M. Popall  
Fachbereich Chemie der Universität  
Hans-Meerwein-Straße, D-3550 Marburg

[\*\*] Carbenliganden als Anthracyclinon-Synthese, 5. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. - 4. Mitteilung: [1].

Die Carbonsäure wird schließlich im Säuren (Trifluoressigsäure (TFA)/Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA)) zum Diketon **8** cyclisiert, das bereits von *Sih* et al.<sup>[11]</sup> und *Rao* et al.<sup>[12]</sup> innerhalb einer längeren Sequenz beim Aufbau von 11-Desoxyanthracyclinonen als Zwischenprodukt

verwendet wurde. Somit ist die chrominduzierte Carbenanellierung über den Chelat-Carbenkomplex in eine formale Totalsynthese von 11-Desoxydaunomycinon **9** integriert; der Syntheseweg ist insgesamt beträchtlich kürzer als die bisher gebräuchlichen Routen.

### Arbeitsvorschriften

**5a, b:** Zu einer Lösung von 5 mmol (1.57 g) **3** [7] in 50 mL *tert*-Butylmethylether werden 7.5 mmol (1.46 g bzw. 1.13 g) des Alkins **4a** bzw. **4b** [13] getropft. 1 h Rühren bei 40°C ergibt eine orangefarbene Suspension. Nach Abziehen des Lösungsmittels erhält man durch Umfällen mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Pentan ein orangefarbenes Kristallpulver. Ausbeuten: 2.02 g **5a** (79%) bzw. 1.86 g **5b** (80%). – **5a:** IR (KBr):  $\nu(\text{C=O}) = 1952, 1864$ . – <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>):  $\delta = 7.3\text{--}7.9$  m, 6.6–7.2 m (3 H, H<sub>6</sub>–H<sub>8</sub>); 4.07 (s, 1 H, H<sub>3</sub>); 3.97 (s, 3 H, 4-OCH<sub>3</sub>); 3.82 (s, 3 H, 5-OCH<sub>3</sub>); 3.88 (s, 4 H, OCH<sub>3</sub>); 3.37 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 1.4–2.9 (m, 7 H, H(Cyclohexyl)). – **5b:** IR (KBr):  $\nu(\text{C=O}) = 1947, 1866$ . – <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>):  $\delta = 7.79$  (d, 1 H, H<sub>8</sub>); 7.35 (m, 1 H, H<sub>7</sub>); 6.91 (m, 1 H, H<sub>6</sub>); 3.89 (s, 3 H, 4-OCH<sub>3</sub>); 3.83 (s, 3 H, 5-OCH<sub>3</sub>); 3.37 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 2.1–2.9 (m, 7 H, H(Cyclohexyl)).

**6:** Eine Lösung von 2 mmol (1.01 g) **5a** in 100 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird in einem Stahlautoklaven mit Glaseinsatz auf 70°C erwärmt. Nun preßt man CO auf (75 bar) und rührt 72 h. Nach Abkühlen und vorsichtigem Entspannen wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand in wenig Ether gelöst. Das entstandene Cr(CO)<sub>6</sub> wird bei –50°C abfiltriert; aus der Lösung erhält man durch Umfällen mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Pentan ein gelbes Kristallpulver. Ausbeute: 0.72 g (96%). – <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>):  $\delta = 7.74$  (d, 1 H, H<sub>8</sub>); 7.33 (m, 1 H, H<sub>7</sub>); 6.91 (m, 1 H, H<sub>6</sub>); 6.63 (s, 1 H, H<sub>3</sub>); 3.95 (s, 3 H, 4-OCH<sub>3</sub>); 3.88 (s, 4 H, OCH<sub>3</sub>); 3.81 (s, 3 H, 5-OCH<sub>3</sub>); 3.37 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 2.1–2.9 (m, 7 H, H(Cyclohexyl)). – MS:  $m/z$  372 ( $M^+$ ).

**8:** 0.65 mmol (0.24 g) **6** werden mit 0.05 M Diazomethan-Lösung, die im Überschuß vorliegt, methyliert. Anschließend wird das Reaktionsprodukt in THF bei –10°C zu einer aus je 0.65 mmol Kalium-*tert*-butylalkoholat und Isocyanmethyl(*p*-tolyl)sulfon bereiteten THF-Lösung getropft, 10 min gerührt und mit 0.4 g Eisessig versetzt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels nimmt man in Wasser auf und extrahiert mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Das Rohprodukt wird mit 2 N HCl verseift. Extraktion mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei pH 1 liefert ein gelbes Pulver, das bei 0°C vorsichtig mit 7.5 mL TFA/TFAA (1/2) versetzt wird. Die rote Lösung wird mit NaHCO<sub>3</sub> und Wasser aufgearbeitet; nach Extraktion mit Chloroform erhält man ein orangefarbenes Pulver, das durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/THF (2/1) gereinigt wird und danach in seinen analytischen und spektroskopischen Daten mit den in [11] und [12] beschriebenen Produkten übereinstimmt. Ausbeute: 0.10 g (45%). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.72$  (d, 1 H, H<sub>1</sub>); 7.43 (t, 1 H, H<sub>2</sub>); 6.83 (d, 1 H, H<sub>3</sub>); 3.98 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H) (4-, 5-, 12-OCH<sub>3</sub>); 3.6 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 2.0–2.9 (m, 8 H, CH<sub>2</sub>, CH). – MS:  $m/z$  354 ( $M^+$ ).

Eingegangen am 6. Juli 1987 [Z 3237]

- [1] K. H. Dötz, M. Popall, G. Müller, K. Ackermann, *Angew. Chem.* 98 (1986) 909; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 911.
- [2] Neuere Übersichten: a) F. Arcamone: *Doxorubicin Anticancer Antibiotics*, Academic Press, New York 1981; b) H. S. El Khadem (Hrsg.): *Anthracycline Antibiotics*, Academic Press, New York 1982; c) K. Krohn, *Angew. Chem.* 98 (1986) 788; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 790.
- [3] Übersicht: K. H. Dötz, *Angew. Chem.* 96 (1984) 573; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 587.
- [4] W. D. Wulff, P. C. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 434.
- [5] K. H. Dötz, M. Popall, *J. Organomet. Chem.* 291 (1985) C1.
- [6] K. H. Dötz, M. Popall, *Tetrahedron* 41 (1985) 5797.
- [7] K. H. Dötz, W. Sturm, M. Popall, J. Riede, *J. Organomet. Chem.* 277 (1984) 267.
- [8] Die Cr–O-Bindung ist in **3** mit 2.183(2) Å [7] deutlich länger als in [(CO)<sub>2</sub>Cr(thf)] (2.123(3) Å) [9], das üblicherweise als Quelle für koordinativ ungesättigte Carbonylchrom-Fragmente herangezogen wird.
- [9] U. Schubert, P. Friedrich, O. Orama, *J. Organomet. Chem.* 144 (1978) 175.
- [10] U. Schöllkopf, R. Schröder, *Angew. Chem.* 84 (1972) 289; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 11 (1972) 311.
- [11] J. Yadav, P. Corey, C.-T. Hsu, K. Perlman, C. J. Sih, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 811.
- [12] A. V. Rama Rao, V. H. Deshpande, N. L. Reddy, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 775.
- [13] Die Alkine **4a** und **4b** wurden aus 1,4-Cyclohexandion-monoethylenacetal über das 4-Pyrolidino-3-cyclohexen-1-on-ethylenacetal [14] und Propargylbromid dargestellt.
- [14] P. Nedenskov, W. Taub, D. Ginsburg, *Acta Chem. Scand.* 7 (1958) 1405.

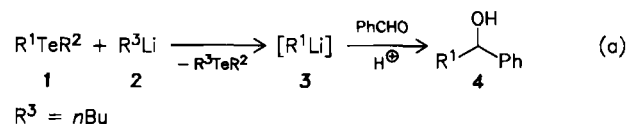
## Lithium-Tellur-Austausch: ein neuer Zugang zu Organolithiumverbindungen\*\*

Von Tomoki Hiroy, Nobuaki Kambe\*, Akiya Ogawa, Noritaka Miyoshi, Shinji Murai und Noboru Sonoda\*

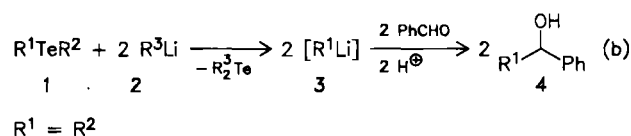
Um Kohlenstoffreste in organische Moleküle einzuführen, werden neben Grignard-Reagentien am häufigsten Organolithiumverbindungen<sup>[1]</sup> verwendet. Die Entwicklung effizienter Synthesemethoden für diese Verbindungen ist somit von großer Bedeutung. Organolithiumverbindungen können meist direkt durch Wasserstoffabstraktion oder Lithium-Halogen-Austausch hergestellt werden; wenn diese Reaktionen versagen, wird der Metall-Metall-Austausch herangezogen.

Wir berichten hier über einen neuen Zugang zu Organolithiumverbindungen **3** aus organischen Telluriden **1** via Lithium-Tellur-Austausch. Alkyl-, Benzyl- und Allyllithium können sogar im Eintopfverfahren aus den Halogeniden ohne Isolierung der Telluride synthetisiert werden [siehe Reaktion (c)].

Die Diorganotelluride **1** reagieren mit Butyllithium bei –78°C in THF zu den stabileren Organolithiumverbindungen **3**, die anschließend mit Benzaldehyd zu den Alkoholen **4** abgefangen werden. Auf diesem Weg ließen sich Organolithiumverbindungen mehrerer Typen in guten Ausbeuten erhalten [Reaktion (a), siehe Tabelle 1]. (*Z*)-Phenyl(styryl)tellurid **1c** lieferte ausschließlich das (*Z*)-Olefin **4c**. Es sei erwähnt, daß Benzylloxymethylolithium **3e** und Trimethylsilylmethylolithium **3f** als alkoxymethylierende<sup>[2]</sup> bzw. silylmethylierende<sup>[3]</sup> Reagentien eine Rolle spielen.



Setzt man Tellurid **1** und Alkylolithium **2** im Verhältnis 1:2 um, so werden beide organische Gruppen des Tellurids in Carbanionen überführt. Man erhielt beispielsweise aus 1 mmol Dibutyltellurid **1h** und 2 mmol *sec*-Butyllithium 1.73 mmol des Addukts **4h** [Reaktion (b), siehe Tabelle 1]. Dieses Ergebnis legt nahe, daß die hier beschriebene Methode sich auch für die Erzeugung nichtstabilisierter Carbanionen eignet. Phenyllithium **3b** läßt sich analog sowohl mit *n*- als auch mit *tert*-Butyllithium gewinnen.



Da Alkylaryl- und Dialkyltelluride **1** durch Reaktion von Lithiumtellurolaten **6**<sup>[4]</sup> mit Alkylhalogeniden **5** leicht zugänglich sind, versuchten wir als nächstes, die Organolithiumverbindungen **3** direkt aus den Halogeniden ohne Isolierung der Telluride **1** zu synthetisieren [Reaktion (c), siehe Tabelle 1]. Mit Benzyl-, Allyl- und Alkylhalogeniden

[\*] Prof. Dr. N. Sonoda, Dr. N. Kambe, T. Hiroy, Dr. A. Ogawa, Dr. N. Miyoshi, Dr. S. Murai  
Department of Applied Chemistry, Faculty of Engineering  
Osaka University  
Suita, Osaka 565 (Japan)

[\*\*] Diese Arbeit wurde teilweise vom japanischen Ministerium für Erziehung, Wissenschaft und Kultur gefördert.