

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

Von Karl Heinz Dötz* und Michael Popall

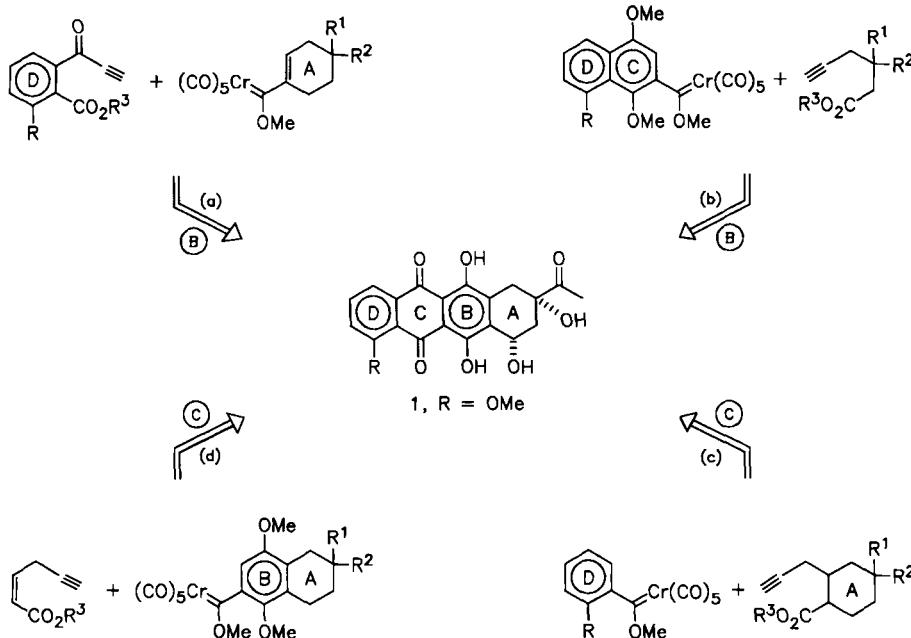
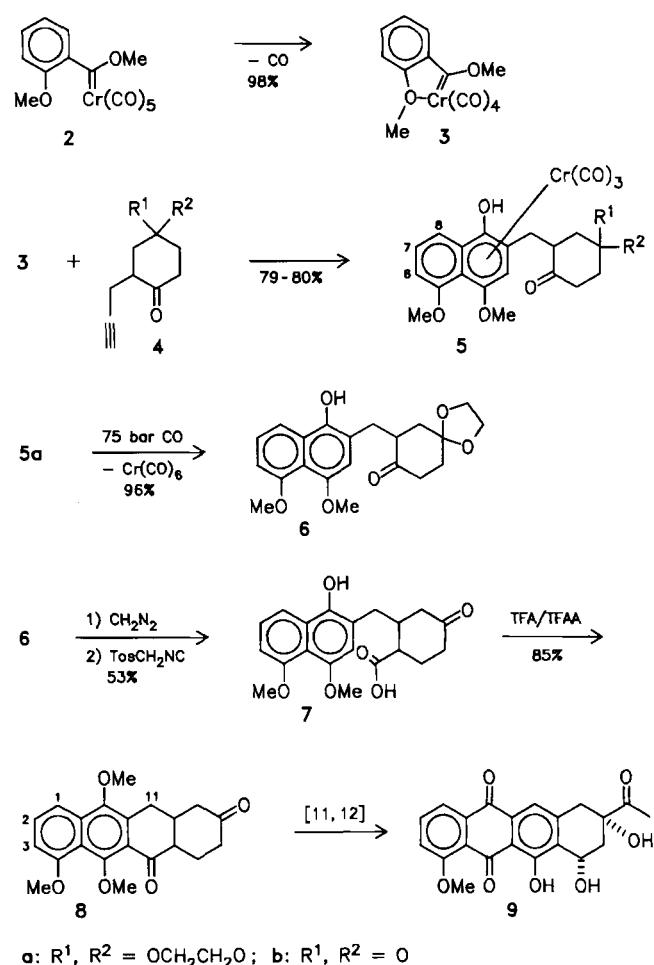
Professor Ulrich Schöllkopf zum 60. Geburtstag gewidmet

Anthracyclinone, die Aglycon-Komponenten der antitumoraktiven Anthracycline^[2], weisen in ihrem linearen tetracyclischen Gerüst in der Regel benachbarte zentrale Chinon- und Hydrochinon-Strukturen auf und bieten sich daher als Syntheseziel für die Anellierung von Carbonylchrom-Carbenkomplexen an^[3]. 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^[4-6], 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^[7] decarbonyliert wird. Entscheidend für die Anellierung des Carbens an das Alkin zum Hydrochinon-Gerüst ist die lange Chrom-Sauerstoff-Bindung^[8], 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 Carbonylmethyl-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 Isocyanmethyle(p-tolyl)sulfon^[10].



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-Synthone, 5. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. - 4. Mitteilung: [1].

Die Carbonsäure wird schließlich im Sauren (Trifluoresigsäure (TFA)/Trifluoracetanhydrid (TFAA)) zum Diketon 8 cyclisiert, das bereits von Sih et al.^[11] und Rao et al.^[12] innerhalb einer längeren Synthesesequenz beim Aufbau von 11-Desoxyanthracyclinonen als Zwischenprodukt

verwendet wurde. Somit ist die chrominduzierte Carben-anellierung 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*-Butylmethyl-ether werden 7.5 mmol (1.46 g bzw. 1.13 g) des Alkin **4a** bzw. **4b** [13] getropft. 1 h Röhren bei 40°C ergibt eine orangefarbene Suspension. Nach Abziehen des Lösungsmittels erhält man durch Umfällen mit CH₂Cl₂/Pentan ein orangefarbenes Kristallpulver. Ausbeute: 2.02 g **5a** (79%) bzw. 1.86 g **5b** (80%). – **5a:** IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (C=O)= 1952, 1864. – ¹H-NMR (CD₃COCD₃): δ =7.3-7.9 m, 6.6-7.2 m (3 H, H6-H8); 4.07 (s, 1 H, H3); 3.97 (s, 3 H, 4-OCH₃); 3.82 (s, 3 H, 5-OCH₃); 3.88 (s, 4 H, OCH₂); 3.37 (m, 2 H, CH₂); 1.4-2.9 (m, 7 H, H(Cyclohexyl)). – **5b:** IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (C=O)= 1947, 1866. – ¹H-NMR (CD₃COCD₃): δ =7.79 (d, 1 H, H8); 7.35 (m, 1 H, H7); 6.91 (m, 1 H, H6); 3.89 (s, 3 H, 4-OCH₃); 3.83 (s, 3 H, 5-OCH₃); 3.37 (m, 2 H, CH₂); 2.1-2.9 (m, 7 H, H(Cyclohexyl)).

6: Eine Lösung von 2 mmol (1.01 g) **5a** in 100 mL CH₂Cl₂ wird in einem Stahlautoklaven mit Glaseinsatz auf 70°C erwärmt. Nun preßt man CO auf (75 bar) und röhrt 72 h. Nach Abkühlen und vorsichtigem Entspannen wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand in wenig Ether gelöst. Das entstandene Cr(CO)₆ wird bei -50°C abfiltriert; aus der Lösung erhält man durch Umfällen mit CH₂Cl₂/Pentan ein gelbes Kristallpulver. Ausbeute: 0.72 g (96%). – ¹H-NMR (CD₃COCD₃): δ =7.74 (d, 1 H, H8); 7.33 (m, 1 H, H7); 6.91 (m, 1 H, H6); 6.63 (s, 1 H, H3); 3.95 (s, 3 H, 4-OCH₃); 3.88 (s, 4 H, OCH₂); 3.81 (s, 3 H, 5-OCH₃); 3.37 (m, 2 H, CH₂); 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 Isocyanmethyp(*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 CH₂Cl₂. Das Rohprodukt wird mit 2 N HCl verseift. Extraktion mit CH₂Cl₂ 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 NaHCO₃ und Wasser aufgearbeitet; nach Extraktion mit Chloroform erhält man ein orangefarbenes Pulver, das durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel mit CH₂Cl₂/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%). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ =7.72 (d, 1 H, H1); 7.43 (t, 1 H, H2); 6.83 (d, 1 H, H3); 3.98 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H) (4-, 5-, 12-OCH₃); 3.6 (m, 2 H, CH₂); 2.0-2.9 (m, 8 H, CH₂, CH). – MS: *m/z* 354 (*M*⁺).

Eingegangen am 6. Juli 1987 [Z 2327]

- [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 $[(CO)_5Cr(\text{thf})_2](2.123(3) \text{ Å})$ [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 Alkinen **4a** und **4b** wurden aus 1,4-Cyclohexandion-monoethylen-acetal über das 4-Pyrrolidino-3-cyclohexen-1-on-ethylenacetal [14] und Propargylbromid dargestellt.
- [14] P. Nedenskov, W. Taub, D. Ginsburg, *Acta Chem. Scand.* **7** (1958) 1405.

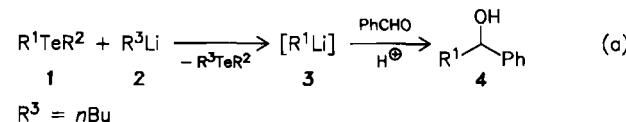
Lithium-Tellur-Austausch: ein neuer Zugang zu Organolithiumverbindungen**

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

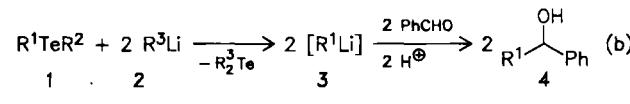
Um Kohlenstoffreste in organische Moleküle einzuführen, werden neben Grignard-Reagentien am häufigsten Organolithiumverbindungen^[1] verwendet. Die Entwicklung effizienter Synthesemethoden für diese Verbindungen ist somit von großer Bedeutung. Organolithiumverbindungen können meist direkt durch Wasserstoffabstraktion 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 Eintopfversfahren 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 Benzyloxymethylolithium **3e** und Trimethylsilylmethylolithium **3f** als alkoxyxmethylierende^[2] bzw. silylmethylierende^[3] 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 Lithiumtelluroaten **6**^[4] 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.