

## SYNTHESE DER CITROMYCINONE

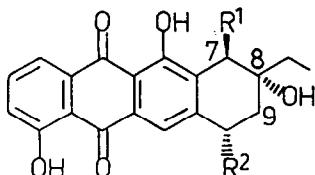
### STEREOELEKTIVE ÖFFNUNG EINES EPOXIDS ZUM CIS-DIOL<sup>1)</sup>

Karsten Krohn<sup>\*</sup> und Bert Behnke

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Braunschweig,  
Schleinitzstraße, D-3300 Braunschweig

**Abstract:** The citromycinone-derivatives 14 and 15 have been obtained by intramolecular Marschalk cyclisation of  $\alpha$ -hydroxyaldehyde 12. An unexpected opening of epoxide 16 to *cis*-diol 14 was observed. By exclusion of the alternative formula 2 structure 3 is proposed for  $\gamma$ -citromycinone.

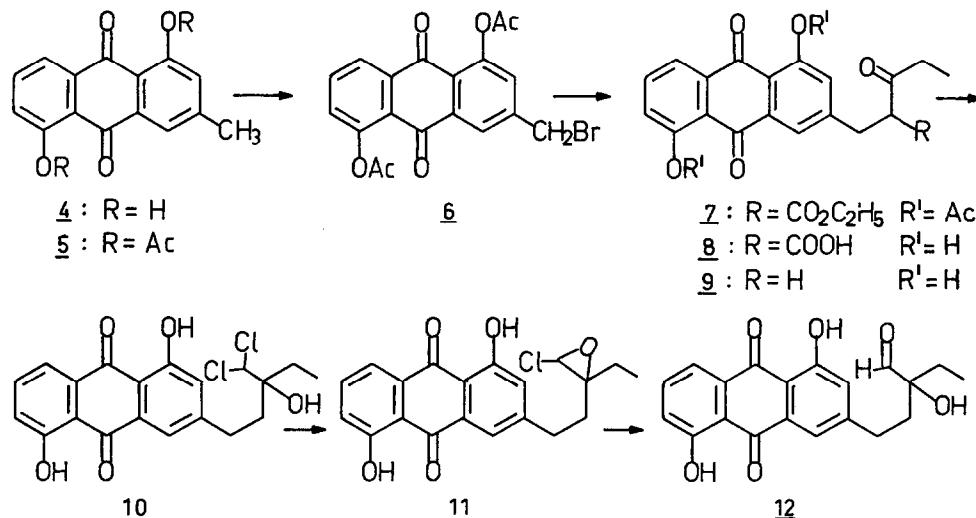
Die Citromycinone sind eine von Brockmann und Niemeyer<sup>2)</sup> aus Streptomyces purpurascens isolierte Gruppe von Anthracyclinen, die sich vom Chromophor des 1,5-Dihydroxy-9,10-anthrachinons ableiten. Die Struktur 1<sup>3,4)</sup> für  $\alpha$ -Citromycinon gilt als gesichert; dagegen bleibt noch offen, ob dem  $\gamma$ -Citromycinon die Formel 2 oder 3 zukommt<sup>2)</sup>. Zur Lösung dieser Frage haben wir die Verbindung 2 und eine Reihe analoger Substanzen synthetisiert.



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<u>1</u>	OH	OH
<u>2</u>	OH	H
<u>3</u>	H	OH

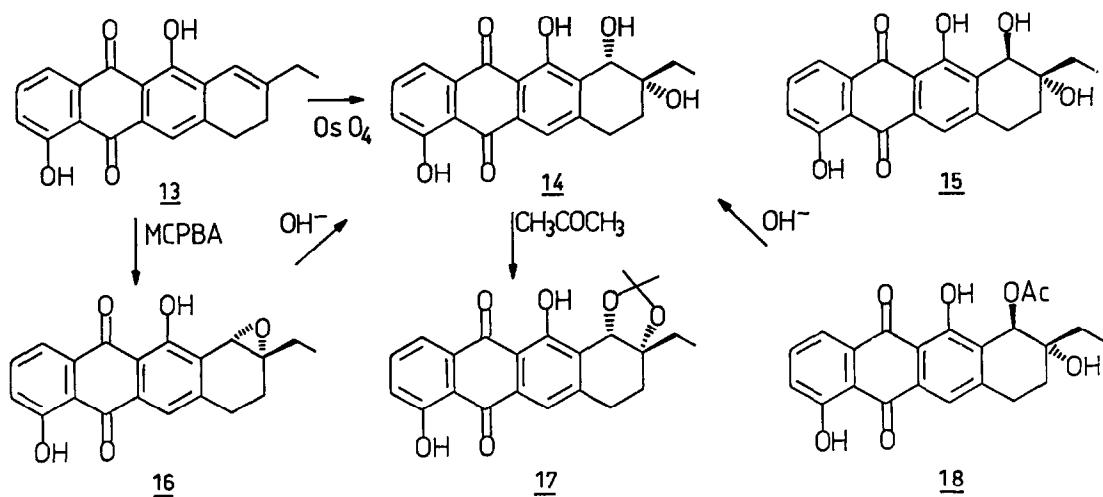
Als Ausgangsmaterial für unsere Arbeiten diente 1,5-Dihydroxy-3-methyl-9,10-anthrachinon (4) (Schmp. 231°C), das auf zwei verschiedenen Wegen gut zugänglich war. Neben der zuvor publizierten Synthese über eine regioselektive Diels-Alder-Reaktion<sup>5)</sup> hat sich auch ein modifiziertes Verfahren nach Mühlemann - ausgehend von 2-Methoxyphenylessigsäure - gut bewährt<sup>6)</sup>. Das Diacetat 5 (Schmp. 204°C; 95%) ließ sich mit N-Bromsuccinimid zum Monobromid 6 (Schmp. 191°C; 65%) umsetzen<sup>7)</sup>. Die Kettenverlängerung gelang über eine erprobte Reaktionsfolge durch Alkylierung des 3-Oxovaleriansäure-ethylesters zum Keton 7 (Schmp. 148°C; 96%), Verseifung zur Säure 8 und Decarboxylierung zum Keton 9 (Schmp. 155°C; 94%). Zur Synthese des  $\alpha$ -Hydroxyaldehyds 12 wurde das Keton 9 bei -100°C mit dem von Köbrich<sup>9)</sup> eingeführten Lithiumdichlormethan zum Dichlorid 10 (Schmp. 157°C; 98%) umgesetzt. Unter den angewandten Bedingungen reagiert das Lithiumdichlormethan nicht mit den Carbonylgruppen des Chinons, so daß die Verbindung 10 praktisch quantitativ anfällt. Ein weiterer Vorteil gegenüber der früher<sup>8)</sup> benutzten Dithian-

Methode<sup>10)</sup> ist die unter äußerst milden Bedingungen (1. 1 N KOCH<sub>3</sub>, 65 °C; 2. 1 N NaOH, 20 °C) über ein intermediäres Chlorepoxyd 11 verlaufende Verseifung zum  $\alpha$ -Hydroxyaldehyd 12 (Schmp. 103 °C; 90 %).



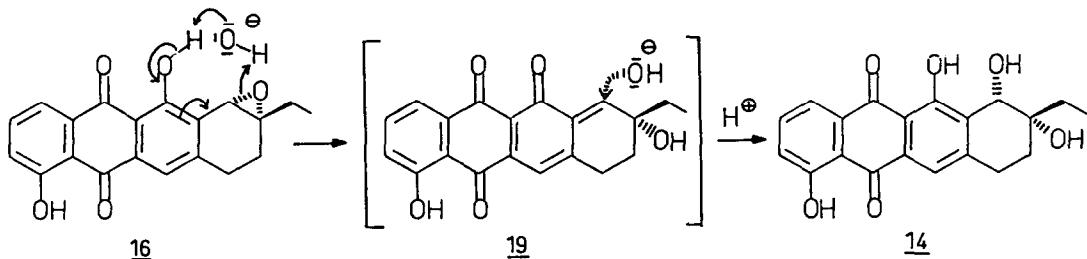
Für den weiteren Syntheseverlauf war es jedoch nicht notwendig, den labilen  $\alpha$ -Hydroxyaldehyd in reiner Form zu isolieren. In einem Eintopf-Verfahren wurde die stabile Vorstufe 10 zum Aldehyd 12 hydrolysiert und sofort mit Natriumdithionit zur intermediären Leukoform von 12 reduziert, die schon bei 0 °C zu den Tetracyclen 13, 14 und 15 cyclisierte.

Die Struktur des als Nebenprodukt isolierten Olefins 13 (Schmp. 190 °C; 10 % bezogen auf 10) ließ sich durch die <sup>1</sup>H-NMR-Daten und die Überführung ins Epoxid 16 (Schmp. 171 °C) absichern. Besonderes Gewicht wurde auf die zweifelsfreie Zuordnung der epimeren Diole 14 (Schmp. 208 °C; 20 %) und 15 (Schmp. 226 °C; 63 %) gelegt, da Kende, Gesson und Demuth<sup>11)</sup> kurz zuvor die Synthese des *trans*-Diols 15 postuliert hatten, dessen Daten jedoch mit denen unseres *cis*-Diols 14 übereinstimmten. Zu diesem Zweck haben wir 14 und 15 mit Aceton/p-TsOH behandelt: nur das *cis*-Diol 14 reagierte rasch zur Isopropyliden-Verbindung 17 (Schmp. 178 °C) ab. Auch die Umsetzung des Olefins 13 mit Osmiumtetroxid führte nur zu isomerenfreiem *cis*-Diol 14.



Offensichtlich hatten also Kende und Mitarbeiter bei der Öffnung des Epoxids 16 unter milden basischen Bedingungen ( $0.3\text{ M NaOH}, 1:1\text{ H}_2\text{O-THF, RT, 18 h}$ )<sup>11)</sup> stereoselektiv das cis-Diol 14 erhalten. Wir konnten dieses Ergebnis mit dem von uns bereiteten Epoxid 16 unter den angegebenen Bedingungen reproduzieren.

Zur Erklärung dieses ungewöhnlichen Befundes kann ein Reaktionsverlauf über ein intermediäres Chinonmethid 19 angenommen werden. In einem zweiten Schritt erfolgt die Michael-Addition des Hydroxidanions bevorzugt von der Unterseite des Moleküls zum cis-Diol 14.



Diese Vorstellungen werden durch die Beobachtung gestützt, daß auch das Monoacetat 18 des trans-Diols 15 bei der gleichen Behandlung ausschließlich das cis-Diol 14 liefert. Ein ähnliches Verhalten bei Anthracyclinon-acetaten mit zwei *p*-ständigen Phenolgruppen im Ring B (z. B. bei den Rhodomycinonen<sup>8)</sup>) wurde bisher nicht beobachtet; die Epimerisierung der benzyllischen Hydroxygruppe des  $\beta$ -Rhodomycinons bereitete im Gegenteil große Schwierigkeiten<sup>12)</sup>. Daß sich Verbindungen dieser Stoffklasse mit nur einer Phenolgruppe im Ring

B bei chemischen Reaktionen abweichend verhalten, wurde auch schon bei früheren Untersuchungen<sup>8, 13)</sup> über die Marschalk-Reaktion deutlich.

Da Kende und Mitarbeiter<sup>11)</sup> nur das cis-Diol 14 in den Händen hatten, waren die Rückschlüsse der Autoren auf die Struktur des  $\gamma$ -Citromycinons nicht beweiskräftig. Die spektroskopischen Daten unseres trans-Diols 15 weichen jedoch so stark von den publizierten Spektren für  $\gamma$ -Citromycinon<sup>2)</sup> ab, daß eine Übereinstimmung ausgeschlossen werden kann. Deshalb wird für  $\gamma$ -Citromycinon die Struktur 3 vorgeschlagen, der auch Brockmann aufgrund von Hydrierungsexperimenten den Vorzug gegeben hatte<sup>2, 14)</sup>.

#### Literaturangaben

- 1) Synthetische Anthracyclinone XX. 19. Mitteilung: K. Krohn, Tetrahedron Lett. 1981, 3219.
- 2) H. Brockmann und J. Niemeyer, Chem. Ber. 101, 1341 (1968).
- 3) Um eine einheitliche Bezifferung von Syntheseprodukten, Abbauprodukten und Naturstoffen zu ermöglichen, werden die Anthracycline nicht mehr nach dem Vorschlag von Brockmann<sup>4)</sup>, sondern nach den IUPAC-Regeln beziffert.
- 4) H. Brockmann, Fortschr. Chem. Org. Naturst. 21, 121 (1963).
- 5) K. Krohn, Tetrahedron Lett. 1980, 3557.
- 6) H. Mühlemann, Pharm. Acta Helv. 26, 195 (1951).
- 7) Neben 6 fielen noch 18% einer Dibromverbindung an, die ebenfalls in das Keton 9 übergeführt werden konnten; K. Krohn und B. Behnke unveröffentlicht.
- 8) K. Krohn und B. Behnke, Chem. Ber. 113, 2994 (1980).
- 9) G. Köbrich, J. Grosser und W. Werner, Chem. Ber. 106, 2610 (1973).
- 10) D. Seebach, Synthesis 1969, 17.
- 11) A. S. Kende, J.-P. Gesson und T. P. Demuth, Tetrahedron Lett. 1981, 1667.
- 12) H. Brockmann und J. Niemeyer, Chem. Ber. 100, 3578 (1967).
- 13) K. Krohn und B. Behnke, Liebigs Ann. Chem. 1979, 2011.
- 14)  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von 14:  $\delta = 1.03$  (t, 3H), 1.59 (dq, 1H), 1.71 (dq, 1H), 1.74 (ddd,  $J=13.3, =7.6, =5.8$  Hz, 1H), 2.10 (ddd,  $J=13.3, =6.8, =5.6$  Hz, 1H), 2.17 (s, 1H, OH), 2.79 (ddd,  $J=18.2, =5.8, =5.6$  Hz, 1H), 3.17 (dddd,  $J=18.2, =7.6, =6.8, =1.0$  Hz, 1H), 3.53 (s, 1H, OH), 4.85 (s, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 12.62 (s, 1H, OH), 13.53 (s, 1H, OH). -  $^1\text{H-NMR}$  von 15:  $\delta = 1.11$  (t, 3H), 1.70 (dq, 1H), 1.83 (dddd,  $J=13.8, =6.6, =4.0, =1.2$ , 1H), 1.97 (mc, 2H), 2.80 (mc, 1H, OH), 2.89 (dddd,  $J=18.2, =6.0, =4.0, =0.6$  Hz, 1H), 3.13 (ddd,  $J=18.2, =11.0, =6.6$  Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 12.67 (s, 1H, OH), 13.34 (s, 1H, OH).