



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Understanding Anthracyclines: Synthesis of a Focused Library of Doxorubicin/Aclarubicin - Inspired Structures

Wander, D.P.A.

Citation

Wander, D. P. A. (2019, November 19). *Understanding Anthracyclines: Synthesis of a Focused Library of Doxorubicin/Aclarubicin - Inspired Structures*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/80757>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/80757>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/80757> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Wander, D.P.A.

Title: Understanding Anthracyclines: Synthesis of a Focused Library of Doxorubicin/Aclarubicin - Inspired Structures

Issue Date: 2019-11-19

Nederlandse samenvatting

Sinds zijn isolatie in 1969, is de anthracycline doxorubicine een van de meest gebruikte anti-kanker medicijnen geworden, ondanks zijn cardiotoxiciteit. Meer dan duizend analoga zijn geïsoleerd uit de natuur en geprepareerd middels organische synthese, maar de overgrote meerderheid van deze verbindingen overtrof doxorubicine niet uitgaande van zijn effectiviteit en cardiotoxiciteit. De uitzondering bleek aclarubicine, welke veel minder cardiotoxisch is, echter deze nauw verwante structurele analoog wordt momenteel niet buiten China en Japan in de kliniek gebruikt. Het is onlangs aangetoond dat zowel doxorubicine als aclarubicine de eigenschap heeft om de evictie van histonen uit chromatine te induceren, en het is tevens gehypothetiseerd dat dit het belangrijkste werkingsmechanisme is achter anti-tumor activiteit.

Het werk beschreven in deze Thesis omvat de synthese van anthracyclines die zijn geïnspireerd door de structuren van doxorubicine en aclarubicine, met het doel om structuur-activiteitsrelaties voor deze verbindingen vast te stellen. Daartoe zijn hybride structuren geprepareerd, gekarakteriseerd door structurele elementen uit beide anthracyclines, alsmede regio-isomeren, stereo-isomeren en andere derivaten van doxorubicine. Deze zouden uiteindelijk het design van anthracyclines met verminderde cardiotoxiciteit en betere effectiviteit mogelijk moeten maken.

Hoofdstuk 1 biedt een historisch overzicht van de ontdekking van de eerste anthracyclines en hun gebruik in de behandeling van kanker, en belicht ook een aantal relevante synthetische routes van 2-deoxyglycosides en anthracyclines.

Studies naar de synthese van *N,N*-dimethyldoxorubicin zijn beschreven in **Hoofdstuk 2**. Deze hybride anthracycline combineert structurele elementen uit doxorubicine en aclarubicine. Gezien directe reductieve alkylering van de amine in (partieel beschermd) doxorubicine leidde tot ongewenste reductieve van het de keton functionele groep, een nieuwe strategie moest worden ontwikkeld welke zich baseert op de glycosylering van een op de juiste wijze beschermd anthracycline aglycon met een orthogonaal beschermde *ortho*-alkynylbenzooat glycosyl donor middels de goud(I)-glycosyleringschemie ontwikkeld door de groep van Yu. Deze strategie wierp zijn vruchten af, en de goud-geïnduceerde glycosylering verliep in uitstekende α -stereoselectiviteit. De keuze voor een 4'-triethylsilyl beschermgroep

faciliteerde de reductieve alkylering terwijl het keton intact bleef, en uiteindelijke ontscherming gaf *N,N*-dimethyldoxorubicine.

Hoofdstuk 3 beschrijft de synthese van een reeks van negen doxorubicine /aclarubicine hybride structuren die de chemische ruimte tussen deze twee anthracyclines opvullen. De assemblage van deze verbindingen was mogelijk door het gebruik van Yu's *ortho*-alkynylbenzooat glycosyleringsmethode die in Hoofdstuk 2 was verkend om de α -glycosidische band tussen het respectievelijke aglycon en de mono-/di-/trisaccharide groepen te construeren. De relevante di- en trisaccharide donoren werden in elkaar gezet middels (iteratieve) α -selectieve IDCP-gemedieerde glycosyleringsreacties, en de anthracycline aglyconen werden verkregen uit zure hydrolyse van de oorspronkelijke geneesmiddelen. Verdere aandachtspunten in deze syntheses zijn de orthogonale verwijdering van het anomere *p*-methoxyfenolaat in de aanwezigheid van de PMB-groep present op de oliose functie, en de introductie van de dimethylamine functie *na* de glycosylering.

Hoofdstuk 4 beschrijft de synthese van een serie analoga van doxorubicine die zich onderscheiden in de aard van de functionaliteit op de 3'-positie. Deze omvatten neutral 3'-analoga (de basische amine ontbrekend), 3'-methyl analoga die een sterische factor op de daunosamine ring introduceren, enkelvoudig *N*-gemethyleerd en dubbel *N*-geëthyleerd doxorubicine en om af te sluiten *N*-heterocyclische doxorubicines. De laatstgenoemde verbindingen werden verkregen uit een enkele reactie uit doxorubicine, waar de andere verbindingen geassembleerd werden vanuit de relevante *ortho*-alkynylbenzooat donoren en beschermd doxorubicinone. In plaats van de glycosides te prepareren via deoxygenering en aminering van L-fucose of L-rhamnose, kunnen sommige zeldzame suikers ook verkregen worden uit natuurlijke bron, een strategie toegepast voor de synthese van de 3'-methyl doxorubicines. Methanolysen van vancomycine faciliteerde de isolatie van zijn suikergroep vancosamine, welke naar wens gefunctionaliseerd en aan het doxorubicinone aglycon aangehecht kon worden.

Hoofdstuk 5 beschrijft de synthese van stereo- en regio isomeren met betrekking tot de aminosuiker functie van doxorubicine. Epimeren van de 3'- en 4'-positie zijn geprepareerd, samen met hun *N,N*-gedimethyleerde varianten. Daarnaast gaf het verwisselen van de 3'- en 4'-positie twee *iso*-doxorubicines.