

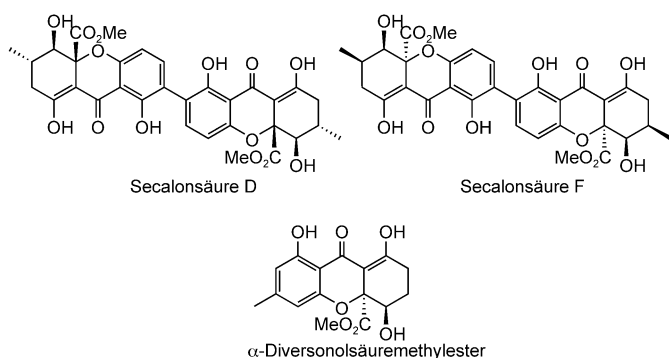
Ein kurzer, atomökonomischer Zugang zu Tetrahydroxanthonen**

Bernhard Lesch und Stefan Bräse*

Professor Burchard Franck gewidmet

Heterocyclen spielen eine wichtige Rolle im Design neuer Wirkstoffe.^[1] Dabei ist die Verwendung so genannter privilegierter Strukturen in das Blickfeld der modernen Medizinischen Chemie gerückt.^[2] Darunter versteht man Verbindungen, die an eine Vielzahl nicht miteinander verwandter Rezeptoren binden. Bekanntestes Beispiel sind die Benzodiazepine.^[2]

Xanthone, eine große Gruppe von Naturstoffen mit über 600 Mitgliedern, darunter mehr als 100 mit einem Tetrahydroxanthongerüst, zählen zu den privilegierten Strukturen.^[3] Auch die Secalonsäuren (Schema 1) und Ergochrome gehö-



Schema 1. Ausgewählte Naturstoffe mit Tetrahydroxanthon-Gerüst.

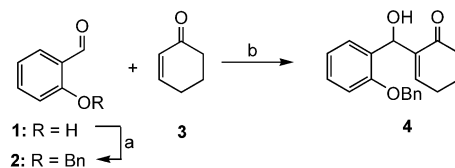
ren dieser Gruppe an.^[4] Alle Secalonsäuren sind 2,2'-verknüpfte Xanthondimere, die sich ausschließlich in der Konfiguration einiger Gerüst-C-Atome unterscheiden. Zu ihren vielfältigen physiologischen Eigenschaften zählen toxische,^[5] antibakterielle,^[6] mutagene,^[7] fetotoxische und teratogene Wirkungen.^[8] Derivate der Secalonsäuren wurden als Krebs-

medikamente getestet.^[9] Secalonsäure D ist darüber hinaus ein Inhibitor der HIV-Proteasen^[10] und verschiedener Proteinkinasen.^[11] Secalonsäure F ist phytotoxisch.^[12]

Ein Hindernis für die Verwendung der Xanthone als privilegierte Strukturen in der Wirkstoffsuche ist die Tatsache, dass bisher nur die Totalsynthese eines Mitglieds dieser Substanzklasse gelang, der 10-Methyl-10-demethoxycarbonylhemisecalonsäure A.^[13] Bei dieser Synthese war der oxidative Ringschluss von Benzophenonderivaten der Schlüsselschritt.^[14] Einige andere Methoden zur Synthese von teilweise hydrierten Xanthonen wurden beschrieben.^[15]

Retrosynthetisch lassen sich Tetra- und Hexahydroxanthone in einen aromatischen und einen Cyclohexanring zerlegen. Das verbrückende C-Atom und das O-Atom sollten aus dem Arenbaustein stammen, da auf diese Art C-C- und C-O-Kupplungen an das Aren vermieden werden und man damit unabhängig von dessen Substitutionsmuster ist. Es lag daher nahe, für den Arenbaustein 2-Hydroxybenzaldehyd als Grundlage zu wählen. Als Lieferant für den Cyclohexanring wählten wir Cyclohexanon.

Der Versuch, *O*-benzylierten Salicylaldehyd (**2**) mit 2-Cyclohexen-1-on (**3**) in einer Baylis-Hillman-Reaktion^[16] zum Allylkohol **4** umzusetzen, lieferte das Addukt nur in geringen Ausbeuten (Schema 2). Bei der analogen Reaktion von ungeschütztem Salicylaldehyd (**1**) mit 2-Cyclohexen-1-on



Schema 2. a) K_2CO_3 , BnBr, CH_3CN , Rückfluss, 18 h, 89%; b) DABCO (1 Äquiv.), Dioxan/Wasser 1:1, RT, 72 h, 13%. DABCO = 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan.

wurde dagegen nicht das Baylis-Hillman-Produkt **5** isoliert, sondern direkt in guten Ausbeuten das Tetrahydroxanthon **6a** (Schema 3). Die besten Resultate mit bis zu 83% Ausbeute wurden im Ultraschallbad in entgastem Wasser mit DABCO als Base erhalten.

Für die Bildung von **6a** aus **1** und **3** sind zwei Wege vorstellbar (Schema 3). Der eine wäre eine Abfolge von Baylis-Hillman-Reaktion, Oxa-Michael-Addition und Dehydratisierung. Der andere könnte mit der Michael-Addition des Phenols an das Cyclohexanon-System beginnen; eine anschließende Aldolkondensation mit der Aldehydfunktion würde hier das Tetrahydroxanthon bilden.

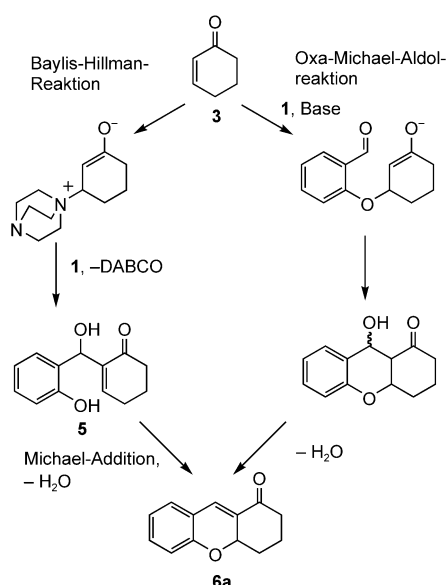
Der Aufbau von Chromenen aus 2-Hydroxybenzaldehyden und acyclischen Michael-Acceptoren ist eine bekannte Reaktion.^[17] Diese Reaktion wird typischerweise mit Kaliumcarbonat^[17a] in Dioxan oder mit Kalium-*tert*-butoxid in *tert*-Butylalkohol durchgeführt,^[17b] was einer Domino-Oxa-Michael-Aldolkondensation entsprechen würde. Bei der Verwendung von DABCO als Base wurde jedoch auch die Abfolge Baylis-Hillman-Reaktion/Michael-Addition diskutiert.^[17d,e] Des Weiteren ist bekannt, dass die Baylis-Hillman-Reaktion durch Ultraschall beschleunigt wird.^[18]

[*] Prof. Dr. S. Bräse
Institut für Organische Chemie
Universität Karlsruhe (TH)
Fritz-Haber-Weg 6, 76131 Karlsruhe (Deutschland)
Fax: (+49) 721-608-8581
E-mail: braese@ioc.uka.de

Dipl.-Chem. B. Lesch
Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Gerhard-Domagk-Straße 1, 53121 Bonn (Deutschland)

[**] Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) (SFB 380) für finanzielle Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

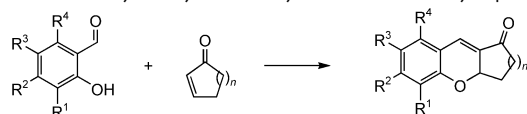


Schema 3. Reaktionsbedingungen: 0.5 Äquiv. DABCO, Wasser, RT, Ultraschall, 48 h, 83 %.

Da die in Schema 3 beschriebene Reaktion jedoch auch mit Kaliumcarbonat als Base gelang, während sie in Gegenwart von Triphenylphosphan, einem Katalysator für die Baylis-Hillman-Reaktion, unterblieb, ist eine Domino-Oxa-Michael-Addition-Aldolkondensation^[19] anzunehmen. Der Ultraschall dient lediglich der effizienten Durchmischung der Phasen.

Um das Synthesepotenzial dieser Methode zu untersuchen, wurden sowohl donor- und acceptorsubstituierte *o*-Hydroxybenzaldehyde als auch Cyclohexenon und Cyclopentenon als Substrate eingesetzt. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die erhaltenen Produkte. Da die Substrate zumeist in Wasser unlöslich sind, wurden Dioxan/Wasser-Gemische als Lösungsmittel eingesetzt, ohne die Bedingungen zu optimieren. Dabei erwies sich 2-Cyclohexen-1-on als weniger empfindlich als 2-Cyclopenten-1-on. Es ist bekannt, dass

Tabelle 1: Produktspektrum der Domino-Oxa-Michael-Aldolkondensation zwischen Salicylaldehyden und Cyclohexenon oder Cyclopentenon.

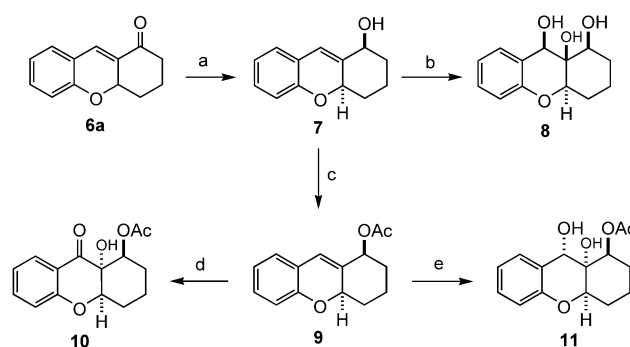


R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	Produkt	Ausbeute [%]
H	H	H	H	2	6a	83
OH	H	H	H	2	6b	48
H	H	NO ₂	H	2	6c	25
H	H	H	H	1	6d	23
OH	H	H	H	1	6e	19
H	H	OCH ₃	H	2	6f	93
OCH ₃	H	H	H	2	6g	63
H	OCH ₃	H	H	2	6h	67
H	H		H	2	6i	70

Cyclopentenone unter basischen Bedingungen oligomerisieren.^[20] Ein Substituent an C-3 des Cyclohexenonrings wird unter den gewählten Reaktionsbedingungen nicht toleriert. Sowohl donorsubstituierte als auch benzoanellierte Tetrahydroxanthenone konnten in akzeptablen bis sehr guten Ausbeuten isoliert werden. Lediglich das acceptorsubstituierte Produkt **6c** wurde in nur mäßigen Ausbeuten erhalten. Ursächlich ist wahrscheinlich die geringere Nucleophilie des korrespondierenden Phenolataniens.

Die Chemie des α,β -ungesättigten Systems **6a** wurde im Hinblick auf die Totalsynthese der Secalonsäuren untersucht. Dazu war insbesondere eine Kontrolle der Oxidationsstufen an C-1, C-9 und C-9a notwendig.

Da die Osmium-katalysierte Dihydroxylierung von **6a** fehlschlug, wurde das Keton mit NaBH₄ zum Allylalkohol **7** reduziert. Dieser konnte unter Upjohn-Bedingungen^[21] zum Triol **8** dihydroxyliert werden, während er nach Einführung einer Acetyl-Schutzgruppe (\rightarrow **9**) mit zwei Äquivalenten des Oxidans in das Hydroxyketon **10** überführt wurde. Bei Verwendung von nur einem Äquivalent Oxidans erhielt man, neben geringen Mengen des Hydroxyketons, das Diol **11** (Schema 4).

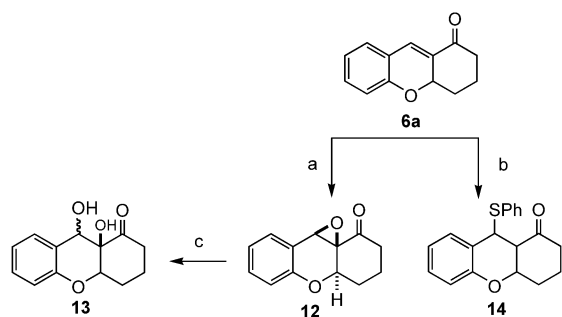


Schema 4. a) NaBH₄, MeOH, RT, 4 h, 77 %; b) K₂OsO₄, K₂CO₃, 1.1 Äquiv. NMO, Aceton/Wasser 5:1, RT, 72 h, 51 %; c) 2 Äquiv. Ac₂O, Pyridin, 0 °C \rightarrow RT, 4 h, 83 %; d) K₂OsO₄, K₂CO₃, 2.2 Äquiv. NMO, Aceton/Wasser 5:1, RT, 3 h, 74 %; e) K₂OsO₄, K₂CO₃, 1.1 Äquiv. NMO, Aceton/Wasser 5:1, RT, 3 h, 77 % (umsatzkorrigiert). Alle relativen Konfigurationen wurden aufgrund von NMR-Daten vorgeschlagen. NMO = *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid.

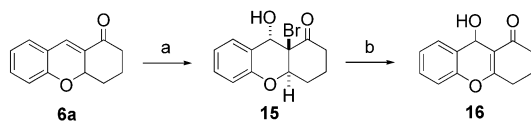
Durch Behandlung des Xanthenons **6a** mit KOH/H₂O₂ in Methanol wurde das Epoxid **12** erhalten, das quantitativ hydrolysiert werden konnte. Das Diol **13** fiel als ein 3:1-Gemisch der Diastereomere durch Epimerisierung, wahrscheinlich am Zentrum C-9, an. Die Eignung von **6a** als Michael-Acceptor wurde mit Thiophenol als Nucleophil demonstriert (**14**, Schema 5).

Zur Vorbereitung der Einführung eines Substituenten an C-4a durch Michael-Addition^[13a] wurde das Olefin **6a** mit NBS in wässrigem DMSO in guten Ausbeuten in das Bromhydrin **15** überführt und daraus der Allylalkohol **16** mit DABCO als Base hergestellt (Schema 6).

Das beschriebene Verfahren liefert einen schnellen Zugang zu Tetrahydroxanthenen aus einfach zugänglichen Bausteinen unter milden Bedingungen. Dadurch wird die Synthese komplexer Naturstoffe der Xanthonklasse möglich.



Schema 5. a) KOH, H₂O₂, MeOH, 0°C, 30 min, 61%; b) 0.1 Äquiv. KOH, 1.1 Äquiv. PhSH, 1 Äquiv. NEt₃, THF/MeOH 4:1, RT, 1 h, 90% (NMR); c) wässr. Phosphatpuffer ($c = 0.1 \text{ mol L}^{-1}$, pH 2.5), RT, 18 h, quant.



Schema 6. a) NBS, H₂O, DMSO, 0°C → RT, 2 h, 80%; b) 3 Äquiv. DABCO, Dioxan, RT, 18 h, 73%. NBS = *N*-Bromsuccinimid, DMSO = Dimethylsulfoxid.

Die Möglichkeit einer asymmetrischen Variante dieses Syntheseweges wird derzeit geprüft. Die kaum bearbeitete oxidative Kupplung der Xanthon-Monomere^[22] zu den kompletten Secalonsäuren ist darüber hinaus Ziel unserer Arbeiten.

Eingegangen am 11. Juni 2003 [Z52154]

Stichwörter: Dominoreaktionen · Michael-Additionen · Secalonsäuren · Xanthone

- [1] a) L. Wang, K. W. Woods, Q. Li, K. J. Barr, R. W. McCroskey, S. M. Hannick, L. Gherke, R. B. Credo, Y.-H. Hui, K. Marsh, R. Warner, J. Y. Lee, N. Zielinski-Mozng, D. Frost, S. H. Rosenberg, H. L. Sham, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1697–1711; b) E. A. Couladouros, A. T. Strongilos, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3829–3832; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3677–3680.
- [2] a) B. E. Evans, K. E. Rittle, M. G. Bock, R. M. DiPardo, R. M. Freidinger, W. L. Whitter, G. F. Lundell, D. F. Veber, P. S. Anderson, R. S. L. Chang, V. J. Lotti, D. J. Cerino, T. B. Chen, P. J. Kling, K. A. Kunkel, J. P. Springer, J. Hirshfield, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235–2246; b) J. S. Mason, I. Morize, P. R. Menard, D. L. Cheney, C. Hulme, R. F. Labaudiniere, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3251–3264, zit. Lit.; c) K. C. Nicolaou, J. A. Pfeifferkorn, A. J. Roecker, G.-Q. Cao, S. Barluenga, H. J. Mitchell, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9939–9953.
- [3] a) M. U. S. Sultanbawa, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1465–1506; b) W. B. Turner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1978**, 1621; c) J. S. Holker, E. O'Brien, T. J. Simpson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 1365–1368; d) K. Hase, S. Kadota, P. Basnet, J. Li, S. Takamura, T. Namba, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 567–569; e) K. Hase, J. Li, P. Basnet, Q. Xiong, S. Takamura, T. Namba, S. Kadota, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 1823–1827.
- [4] a) C. L. Barnes, R. Ubillas, R. S. Tempesta, *J. Chem. Crystallogr.* **1999**, *29*, 1031–1035; b) C. C. Howard, R. A. Johnstone, T. J. King, L. Lessinger, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976**, 1820; c) B. H. Wang, G. M. Polya, *Planta Med.* **1996**, *62*, 111–114; d) R. S. Zeng, S. M. Luo, Y. H. Shi, M. B. Shi, C. Y. Tu, *Agron. J.* **2001**, *93*, 72–79.
- [5] a) C. S. Reddy, A. W. Hayes, W. L. Williams, A. Ciegler, *J. Toxicol. Environ. Health* **1979**, *5*, 1159–1169; b) A. Ciegler, A. W. Hayes, R. F. Vesonder, *Appl. Environ. Microbiol.* **1980**, *39*, 285–287.
- [6] A. Stoll, J. Renz, A. Brack, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 2022–2034.
- [7] a) F. C. Wehner, P. G. Thiel, S. J. Van Rensburg, I. P. C. Demasius, *Mutat. Res.* **1978**, *58*, 193–203; b) C. S. Reddy, R. V. Reddy, P. K. Chan, A. W. Hayes, *J. Environ. Pathol. Toxicol.* **1980**, *4*, 31–37.
- [8] a) C. S. Reddy, R. V. Reddy, A. W. Hayes, A. Ciegler, *J. Toxicol. Environ. Health* **1981**, *7*, 445–455; b) K. Mayura, A. W. Hayes, W. O. Berndt, *Toxicology* **1982**, *25*, 311–322.
- [9] a) T. Yamamoto (Asahi Chemical Industry Co., Ltd., Japan), JP 5404402919790407, **1979**; b) T. Iwaguchi, H. Kitagawa, K. Hirose, T. Ishida, T. Yamamoto, *Gann* **1980**, *71*, 900–906; c) H. Kitagawa, M. Nakamura, Y. Kiuchi, T. Iwaguchi, *Gann* **1981**, *72*, 802–805; d) I. Kurobane, S. Iwahashi, A. Fukuda, *Drugs Exp. Clin. Res.* **1987**, *8*, 339–344.
- [10] F. McPhee, P. S. Caldera, G. W. Bemis, A. F. McDonagh, I. D. Kuntz, C. S. Craik, *Biochem. J.* **1996**, *320*, 681–686.
- [11] B. H. Wang, G. M. Polya, *Planta Med.* **1996**, *62*, 111–114.
- [12] R. S. Zeng, S. M. Luo, Y. H. Shi, M. B. Shi, C. Y. Tu, *Agron. J.* **2001**, *93*, 72–79.
- [13] B. Franck, J. Stöckigt, U. Zeidler, G. Franckowiak, *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 1198–1220.
- [14] B. Franck, U. Zeidler, *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 1182–1197.
- [15] a) C. D. Gabbutt, J. D. Hepworth, M. W. J. Urquhart, L. M. Vazquez de Miguel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 1819–1824; b) S. Klutchko, M. von Strandtmann, J. R. Shavel, US-Pat. 3862141, **1975**; c) C. K. Ghosh, S. Bhattacharyya, C. Ghosh, A. Patra, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 3005–3013; d) R. M. Letcher, T.-Y. Yue, K.-F. Chiu, A. S. Kelkar, K.-K. Cheung, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 3267–3276.
- [16] a) A. B. Baylis, M. E. D. Hillman, DE-B 2155113, **1972** [*Chem. Abstr.* **1972**, *77*, 34174q]; b) V. K. Aggarwal, G. J. Tarver, R. McCague, *Chem. Commun.* **1996**, 2713–2714; c) M. Shi, Y.-S. Feng, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 406–411.
- [17] a) L. Rene, R. Roger, *Eur. J. Med. Chem.* **1975**, *10*, 72–78; b) Y. Satoh, J. L. Stanton, A. J. Hutchison, A. H. Libby, T. J. Kowalski, W. H. Lee, D. H. White, E. F. Kimble, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3580–3594; c) M. Shiraishi, Y. Aramaki, M. Seto, H. Imoto, Y. Nishikawa, N. Kanzaki, M. Okamoto, H. Sawada, O. Nishimura, M. Baba, M. Fujino, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2049–2063; d) P. T. Kaye, X. W. Nocanda, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1331–1332; e) P. T. Kaye, X. W. Nocanda, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 1318–1324.
- [18] F. Coelho, W. P. Almeida, D. Veronese, C. R. Mateus, E. C. S. Lopes, R. C. Rossi, G. P. C. Sliveira, C. H. Pavam, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7437–7447.
- [19] L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136.
- [20] R. Ehama, K. Inomata, *J. Tohoku Pharm. Univ.* **2001**, *48*, 69–76 [*Chem. Abstr.* **2001**, *138*, 321161].
- [21] a) V. VanRheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1973–1976; b) V. VanRheenen, D. Y. Cha, W. M. Hartley, *Organic Syntheses Collect. Vol. VI*, Wiley, New York, **1988**, S. 342–348.
- [22] a) Übersicht zu Aryl-Aryl-Kupplungen: G. Bringmann, R. Walter, R. Weirich, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1006–1019; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 977–991; b) biomimetische Aryl-Aryl-Kupplungen: G. Bringmann, S. Tasler, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 331–343; c) siehe auch: W. Tuckmantel, A. P. Kozikowski, L. J. Romanczyk (Mars Inc., USA), WO 0061547, **2000** [*Chem. Abstr.* **2000**, *133*, 309794].