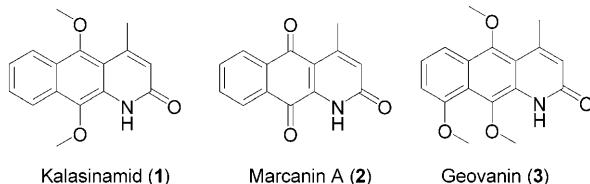


Totalsynthese der zytotoxischen Naturstoffe Kalasinamid, Geovanin und Marcanin A**

Steffen Lang und Ulrich Groth*

Azaanthracenone sind eine pharmakologisch interessante Klasse von Naturstoffen. Der erste Vertreter der Azaanthracenone, der aus natürlichen Quellen gewonnen wurde, ist Geovanin (**3**) (Schema 1). Es wurde 1987 von de Oliveira aus

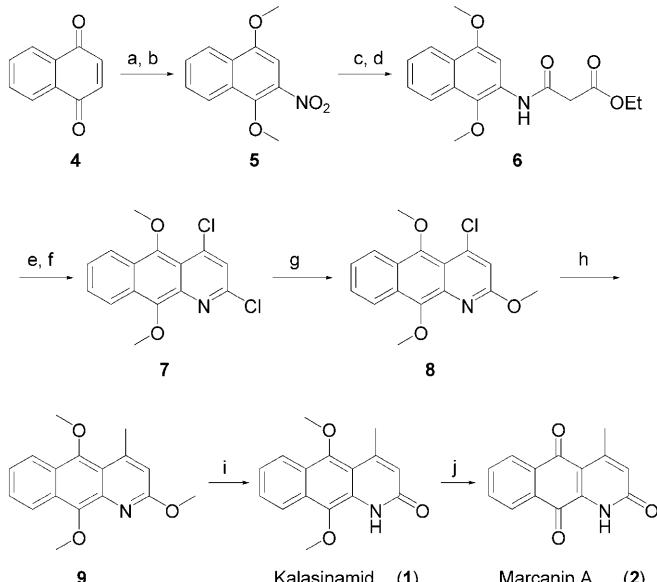


Schema 1. Strukturen von natürlich vorkommenden Azaanthracenen

dem Stamm von *Annona ambotay* isoliert.^[1a] Einige Jahre später berichteten Dos Santos et al.^[1b] über die Isolierung von Geovanin aus dem in Brasilien heimischen *Annona dioica*. Bislang wurde noch keine Totalsynthese veröffentlicht. Kaliasinamid (**1**) wurde von Tuchinda et al.^[2] im Jahr 2000 in *Polyalthia suberosa* aus Thailand entdeckt. Erst kürzlich veröffentlichten Gandy und Piggott die erste Totalsynthese dieses Naturstoffs.^[3] Marcanin A (**2**) wurde von Soonthornchareonnon et al.^[4] 1999 aus *Goniothalamus marcani* in Thailand isoliert, nachdem Perez et al. die Synthese von Marcanin A bereits einige Jahr vor der Isolierung veröffentlicht hatten.^[5]

Die Azaanthracenone weisen verschiedene biologische Aktivitäten auf. Soonthornchareonnon et al.^[4a] berichteten über die Zytotoxizität von Marcanin A und seinen Derivaten, die IC_{50} -Werte zwischen 80 nm und 2.1 μ m gegen verschiedene Krebszelllinien zeigten. Ichino et al.^[4c] fanden, dass Marcanin A in vitro Antimalariaaktivität gegen den resistenten K1-Stamm von *Plasmodium falciparum* aufweist. Roymi et al.^[4] berichteten über die Isolierung eines Azaanthracenons und fanden ebenfalls Wirksamkeit gegen *Plasmodium falciparum*.

Wir berichten hier über die erste Totalsynthese von Geovanin (**3**) sowie über neue Synthesen von Marcanin A (**2**) und Kalasinamid (**1**). Der neue Syntheseweg für Kalasinamid und Marcanin A enthält drei Schlüsselschritte (Schema 2). Der



Schema 2. Reaktionsbedingungen: a) Pd/C, H₂, THF; Me₂SO₄, Rückfluss; b) HNO₃, DCM; c) Ni, H₂, 75 % über drei Stufen; d) Malonsäurediethylester, 140°C, 3 h, 85%; e) 5 % NaOH, 60°C, 3 h, 93%; f) POCl₃, Rückfluss, 2 h, 83%; g) MeONa, MeOH, RT, 3 d, 98%; h) MeMgCl, THF, MnCl₂, 0°C, 2 h, 80%; i) TMSCl, NaI, MeCN, RT, 4 h, 95%; j) CAN, MeCN/H₂O, RT, 4 h, 71%. DCM = Dichlormethan, CAN = Cerammoniumnitrat.

erste ist die Nitrierung von Dimethoxynaphthalin. Diese Umsetzung wird in der Literatur einige wenige Male beschrieben, jedoch waren die Ausbeuten in fast allen Fällen gering.^[6] Oxidative Demethylierung führt gewöhnlich zu beträchtlichen Mengen an Naphthochinon als Nebenprodukt.^[7] Die besten Ausbeuten wurden erhalten, wenn rauchende Salpetersäure zu einer Lösung der Ausgangsverbindung in Dichlormethan in Gegenwart einer geringen Menge Kieselgel gegeben wurde. Eine ähnliche Methode wurde von Tapia et al.^[8] beschrieben. Jedoch mussten beträchtliche Änderungen vorgenommen werden, um damit auch größere Mengen an Dimethoxynaphthalin in guten Ausbeuten umsetzen zu können. Schließlich konnten die Bedingungen soweit optimiert werden, dass die Ausbeuten an **5** über 90 % lagen.

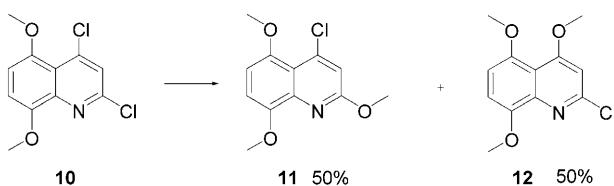
Der zweite Schlüsselschritt ist die Cyclisierung eines Malonesteramids mit Phosphoroxychlorid.^[9] Nach einigen Optimierungen konnte die Ausbeute auf 85 % gesteigert

[*] S. Lang, Prof. U. Groth
Fachbereich Chemie und Konstanz Research School Chemical
Biology, Universität Konstanz, Postfach M-720, 78457 Konstanz
(Deutschland)
Fax: (+49) 7531-884-155
E-Mail: ulrich.groth@chemie.uni-konstanz.de

[**] S.L. dankt der Studienstiftung des Deutschen Volkes für ein Promotionsstipendium sowie der Konstanz Research School Chemical Biology (KoRS-CB) für die wissenschaftliche Unterstützung. Wir danken Bayer AG, Merck KGaA und Wacker AG für Sachspenden.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200804388> zu finden.

werden. Der chemoselektive Austausch eines der beiden Chloride am Pyridinring von **7** war möglich, indem eine Lösung von **7** in einem Lösungsmittelgemisch von Methanol und THF über einen Zeitraum von 24 Stunden mit Natrium-methanolat umgesetzt wurde. Dadurch wurde eine Selektivität für den Austausch der 2-Chlors gegen eine Methoxygruppe von über 95 % erreicht. Der Austausch beider Chloride durch Methoxygruppen wurde selbst nach mehreren Stunden Rückfluss nicht beobachtet. In der Selektivität des Chloridaustauschs unterscheidet sich **7** eindeutig von 2,4-Dichlor-5,8-dimethoxychinolin (**10**). Wendet man bei letzterem dieselben Reaktionsbedingungen an, so erhält man eine 1:1-Mischung (**11/12**) der beiden möglichen monomethoxylierten Produkte (Schema 3).^[10]



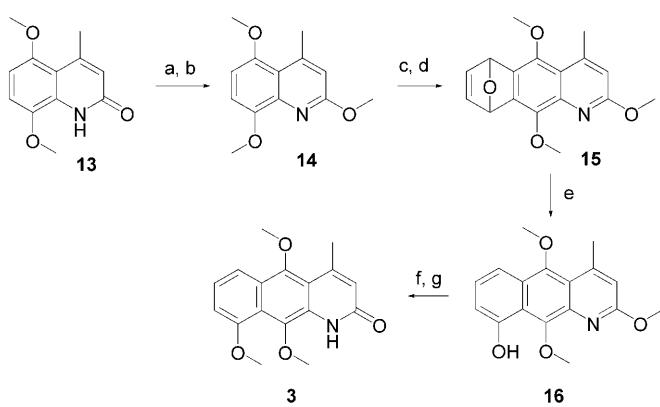
Schema 3. Reaktionsbedingungen: MeONa, MeOH, RT, 3 d.

Der dritte Schlüsselschritt ist der Austausch des verbliebenen Chlorids durch die Methylgruppe. Die durch Mangan(II)-chlorid katalysierte Alkylierung^[11] in THF mit dem entsprechenden Grignard-Reagens ergab das gewünschte Produkt in guter Ausbeute nach 2 h Reaktionszeit.

Um zu beweisen, in welcher Reihenfolge die beiden Chloride austauschten, wurden NOE-Experimente mit **9** durchgeführt und dabei die in Schema 4 dargestellten Kopplungen gefunden.

Wie bereits erwähnt, ermöglicht die $MnCl_2$ -katalysierte Alkylierung die Einführung einer Vielzahl von Resten. Dementsprechend sind zurzeit Untersuchungen im Gange, um die Anwendungsbreite dieser Methode zu bestimmen. Die selektive Demethoxylierung von **9** wurde durch Behandlung mit TMSCl und NaI in Acetonitril^[12] bei Raumtemperatur erreicht und ergab **1** in guter Ausbeute. Die Demethylierung des Hydrochinondimethylethers erfolgte durch Zugabe von Cerammoniumnitrat (CAN).^[13] Dabei wurde Marcanin (**2**) in Form gelber Kristalle erhalten.

Geovanin (**3**) wurde über eine Reaktionssequenz von neun Stufen ausgehend von 2,5-Dimethoxyanilin hergestellt (Schema 5). Die Vorstufe **13** wurde in 65 % Ausbeute über zwei Stufen nach einer Vorschrift von Brody et al. synthetisiert.^[14] Desoxychlorierung mit Phosphoroxychlorid^[15] und nachfolgende Dehalomethoxylierung^[16] ergab **14** in 90 % Ausbeute. Die anschließende Bromierung erbrachte die besten Ergebnisse, wenn **14** mit 1.05 Äquivalenten *N*-Bromsuccinimid (NBS)^[17] umgesetzt wurde (Schema 5). Bei der Bromierung mit Br_2 in Chloroform^[18] liegt beispielsweise HBr



Schema 5. Reaktionsbedingungen: a) $POCl_3$, Rückfluss, 3 h; b) $MeOK$, $MeOH$, Rückfluss, 5 h, 89 % über zwei Stufen; c) NBS, DCM, RT 2 h, 90 %; d) LDA, THF, Furan, $-78^\circ C$, 3 h, quant.; e) *p*-Toluolsulfonsäure, THF, Rückfluss, 20 h, 56 %; f) MeI , NaH , DMF/THF, 96 %; g) TMSCl, NaI, MeCN, RT 4 h, 85 %. NBS = *N*-Bromsuccinimid, LDA = Lithiumdiisopropylamid.

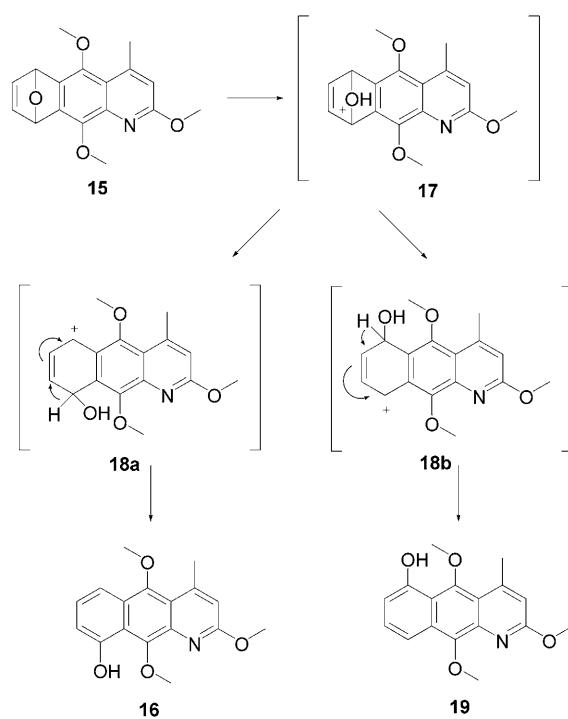
in der Reaktionsmischung vor, was in erheblichem Ausmaß zur Demethylierung an der C-2-Position des Pyridins führt. Die Selektivität der Bromierung mit NBS lag bei 88 %. Da jedoch beide Isomere in gleicher Weise in der nachfolgenden Diels-Alder-Reaktion umgesetzt werden konnten, hatte dies keine nachteiligen Auswirkungen auf die Ausbeuten.

Ring C wurde durch Umsetzung des Bromids mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) bei $-78^\circ C$ in Gegenwart von Furan angebracht.^[19] Obwohl ähnliche Methoden schon vielfach bei Aromaten angewendet wurden, ist dies das erste Beispiel, in dem Heteroaromatene auf diese Weise umgesetzt werden. Die säurekatalysierte Ringöffnung von **15** zu **16** erfolgte durch Umsetzung mit *para*-Toluolsulfonsäure.^[20] Wenn Dichlormethan, wie in der Literatur beschrieben als Lösungsmittel verwendet wurde, so lagen die Reaktionszeiten bei mehreren Monaten. Wesentlich besser eignete sich Tetrahydrofuran, da hier die Umsetzung bereits nach Kochen über Nacht vollständig war. Die Ringöffnung erfolgte dabei mit einer Selektivität von über 98 % zugunsten des erwünschten Isomers **16**. Wenn **15** mit $HClO_4$ ^[20b] umgesetzt wurde, konnten keine nennenswerten Mengen des Produkts erhalten werden. Kochen in Salzsäure oder Essigsäure, wie häufig beschrieben, konnte hier ebenfalls nicht angewendet werden, da dies zur Hydrolyse der 2-Methoxygruppe führte.

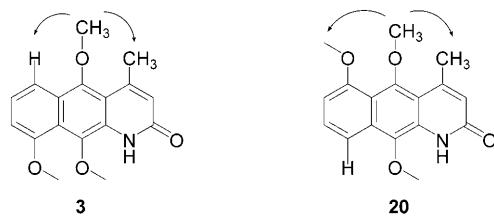
18a und **18b** sind mögliche Übergangszustände bei der Öffnung der Sauerstoffbrücke (Schema 6). Jedoch sollte sich **18a** in weitaus größerem Maße bilden, da diese Form durch den elektronenschiebenden Effekt der Substituenten am Pyridinring stabilisiert wird. Infolgedessen bildet sich mit sehr hoher Selektivität **16**.^[21] Spuren des unerwünschten Isomers konnten durch Umkristallisieren leicht entfernt werden.

Die Methylierung von **16** scheiterte mit MeI und K_2CO_3 . Wenn Natriumhydrid als Base eingesetzt wurde, verlief die Reaktion jedoch vollständig.^[22] Die durch TMS-I vermittelte Demethoxylierung^[12] am Pyridinring ergab Geovanin (**3**) in guten Ausbeuten (Schema 5).

Auf dieser Stufe wurden NOE-Experimente durchgeführt, um die Selektivität der Ringöffnung zu beweisen (Schema 7). Während bei Isomer **3** eine der Methoxygruppe



Schema 6. Möglichkeiten der säurekatalysierten Ringöffnung von 15.



Schema 7. Zu erwartende NOE-Kopplungen für die Isomere 3 und 20.

sowohl Kopplungen mit dem benachbarten aromatischen Proton als auch mit der Methylgruppe zeigen sollte, würde in 20 jeweils eine der beiden zentralen Methoxygruppen eine der beiden genannten Kopplungen aufweisen. Wir erhielten diejenigen Kopplungen, die für das Isomere 3 erwartet wurden und konnten damit beweisen, dass unser Produkt mit 3 identisch ist (siehe *Experimentelles*).

Da dies die erste Publikation über die Synthese von Geovanin ist, haben wir in den Hintergrundinformationen einen genauen Vergleich der NMR-Daten des Naturstoffs und des synthetischen Analogons angestellt.

Geovanin wurde bislang zweimal isoliert. De Oliveira et al. gaben nur NMR-Daten für die Protonen an und konnten nicht bestimmen, welches der beiden Isomere sie isoliert hatten. Einige Jahre später berichteten Dos Santos et al. über die Isolierung eines Gemisches beider Isomere und veröffentlichten ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten. Die Unterscheidung zwischen beiden Isomeren erfolgte über HBBD-, DEPT-, COSY- und NOE-Experimente. Unsere Ergebnisse zeigen, dass diese Zuordnungen nicht in allen Fällen zutreffend waren (siehe Hintergrundinformationen). Zumindest zwei

der Kohlenstoffsignale scheinen zum falschen Isomer zu gehören.

Verbindung 2 ergab gute Ergebnisse in Zytotoxizitätstests gegen zwei menschliche Tumorzelllinien. Die IC_{50} -Werte, die mit dem synthetischen Marcanin A erhalten wurden, sind ähnlich zu den bereits veröffentlichten Werten für den isolierten Naturstoff Marcanin A (HeLa S3: $0.75 \pm 0.03 \mu\text{M}$; Hep G2: $1.54 \pm 0.78 \mu\text{M}$).

Zusammenfassend gelang uns die erste Totalsynthese von Geovanin (3), wobei wir die Position der 8-Methoxygruppe beweisen und alle Kohlenstoffsignale im NMR-Spektrum zuordnen konnten. Darüber hinaus haben wir zwei neue Synthesen der Naturstoffe Marcanin A (2) und Kalasinamid (1) vorgestellt. Zu diesem Zweck entwickelten wir zwei neue Synthesewege, die beide hervorragende Perspektiven für die Synthese weiterer Derivate dieser Naturstoffklasse bieten. Im Hinblick auf den weiterhin hohen Bedarf an neuen Zytostatika sind wir der Überzeugung, dass unsere Ergebnisse ein wesentlicher Fortschritt auf diesem Gebiet sind.

Eingegangen am 5. September 2008
Online veröffentlicht am 29. Dezember 2008

Stichwörter: Heterocyclen · Kondensierte Ringsysteme · Naturstoffe · Totalsynthese · Tumorthapeutika

- [1] a) A. B. De Oliveira, G. G. De Oliveira, F. Carazza, J. Maia, S. Guilherme, *Phytochemistry* **1987**, *26*, 2650–2651; b) P. R. D. Dos Santos, A. Moraes, R. Braz-Filho, *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 396–400.
- [2] a) P. Tuchinda, M. Pohmakotr, B. Munyoo, V. Reutrakul, T. Santisuk, *Phytochemistry* **2000**, *53*, 1079–1082; b) P. Thinapong, O. Rangsiman, P. Tuchinda, B. Munyoo, M. Pohmakotr, V. Reutrakul, *Acta Crystallogr. Sect. C* **2000**, *56*, e309–e310; c) P. Tuchinda, M. Pohmakotr, V. Reutrakul, W. Thanyachareon, S. Sophasan, C. Yoosook, T. Santisuk, J. M. Pezzuto, *Planta Med.* **2001**, *67*, 572–575; d) Y.-C. Wu, F.-R. Chang, C.-Y. Chen, *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 406–408; e) X.-F. He, X.-N. Wang, C.-Q. Fan, L.-S. Gan, S. Yin, J.-M. Yue, *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 783–791.
- [3] M. N. Gandy, M. J. Piggott, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 866–868.
- [4] a) N. Soonthornchareonnon, K. Suwanborirux, R. Bavovada, C. Patarapanich, J. M. Cassady, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1390–1394; b) Q. Wang, M. He, J. Liang, *Zhongcaoyao* **2003**, *34*, 277–280; c) C. Ichino, N. Soonthornchareonnon, W. Chuakul, H. Kiyo-hara, A. Ishiyama, H. Sekiguchi, M. Namatame, K. Otoguro, S. Omura, H. Yamada, *Phytother. Res.* **2006**, *20*, 307–309; d) V. Roumy, N. Fabre, F. Souard, S. Massou, G. Bourdy, S. Maurel, A. Valentin, C. Moulis, *Planta Med.* **2006**, *72*, 894–898.
- [5] J. M. Pérez, L. Vidal, M. T. Grande, J. C. Menendez, C. Avenado, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7923–7932.
- [6] a) A. Inoue, K. Nakano, N. Kuroki, K. J. Konishi, *J. Soc. Org. Synth. Chem. Jpn.* **1956**, *14*, 513–516; b) A. Inoue, K. Nakano, N. Kuroki, K. J. Konishi, *J. Soc. Org. Synth. Chem. Jpn.* **1956**, *14*, 622–625; c) A. Inoue, N. Kuroki, K. Konishi, *Bull. Univ. Osaka Prefect. Ser. A* **1959**, *8*, 31–55; d) D. J. McCaustland, P.-L. Chien, C. C. Cheng, J. Novotny, W. L. Schreiner, F. W. Starks, *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1311–1314; e) G. Malesani, M. G. Ferlin, *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 1141–1142; f) C. P. Butts, L. Eberson, M. P. Hartshorn, O. Persson, R. S. Thompson, W. T. Robinson, *Acta Chem. Scand.* **1997**, *51*, 1066–1077.
- [7] a) Übersicht: O. C. Musgrave, *Chem. Rev.* **1968**, *69*, 499; b) B. Errazuriz, R. Tapia, J. A. Valderrama, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 819–822.

- [8] R. Tapia, G. Torres, J. A. Valderrama, *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 681–687.
- [9] Ähnlich wie: S. J. Could, B. Shen, Y. G. Whittle, *J. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7932.
- [10] Zu ähnlichen Methoxylierungen von Dichlorchinolinen: a) E. Evertsson, T. Inghardt, J. Lindberg, A. Linusson, F. Giordanetto, *PCT Int. Appl.* **2005**, S. 114; b) A. G. Osborne, G. T. Dimitrova, P. Galbally, D. D. Hughes, C. Jones, A. L. Lipman, N. Wilstead, *J. Chem. Res. Synop.* **2002**, *4*, 124–148; c) J. M. Barker, P. R. Huddleston, D. Holmes, *J. Chem. Res. Synop.* **1985**, *7*, 214–215.
- [11] M. Rueping, W. Jeawsuan, *Synlett* **2007**, 247–250.
- [12] a) G. A. Olah, S. C. Narang, B. Gupta, *Org. Chem.* **1979**, *44*, 1247; b) C. Gonzalez, E. Guitian, L. Castedo, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5195–5206.
- [13] a) Übersicht über CAN: V. Nair, A. Deepthi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1862–1891; b) C. Avendaño, E. de La Cuesta, C. Gestoso, *Synthesis* **1991**, 727.
- [14] F. Brody, J. J. Leavitt, R. S. Long (American Cyanamid Co.), US 2,754,293, **1956**.
- [15] P. Nickel, E. Fink, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 367–382.
- [16] a) T. Lister, R. H. Prager, M. Tsaconas, K. L. Wilkinson, *Aust. J. Chem.* **2003**, *56*, 913–916; b) Y.-Q. Fang, R. Karisch, M. Lautens, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1341–1346.
- [17] J. Song, S. Jeong, S. W. Ham, *J. Korean Chem. Soc.* **2002**, *46*, 402–404.
- [18] H. Uno, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 350–358.
- [19] S. Sörgel, C. Azap, H.-U. Reissig, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4405–4418.
- [20] D. L. J. Clive, A. Khodabocus, P. G. Vernon, A. G. Angoh, L. Bordeleau, D. S. Middleton, C. Lowe, D. Kellner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 1433–1444.
- [21] Ähnliche Diskussion zur Selektivität der Ringöffnung: E. Masson, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4401–4405.
- [22] D. H. Hua, M. Tamura, X. Huang, H. A. Stephany, B. A. Helfrich, E. M. Perchellet, B. J. Sperflage, J.-P. Perchellet, S. Jiang, D. E. Kyle, P. K. Chiang, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2907–2912.