

Synthetische Anthracyclinone, VII¹⁾

Synthese von DL-4-Desmethoxy-7,10-ethanodaunomycinon

Karsten Krohn*, Hans-Hermann Ostermeyer und Klaus Tolkiehn

Institut für Organische Chemie und Biochemie, Abt. Biochemie, Universität Hamburg,
Martin-Luther-King-Platz 6, D-2000 Hamburg 13

Eingegangen am 20. November 1978

Ausgehend von Naphthazarin (**1**) und 1,3-Bis(trimethylsiloxy)-1,3-cyclohexadien (**6**) wurden die überbrückten tricyclischen (**26** und **27**) und tetracyclischen Daunomycinon-Analoga (**22** und **23**) hergestellt und in ihrer Konfiguration zugeordnet. Als Nebenprodukt der Dien-Reaktion wurde das Oxidationsprodukt **13** der 1,4-Addition an Naphthazarin isoliert. Die entsprechende Reaktion mit Benzochinon lieferte nur **15a**. Die Thermolyse des überbrückten Ketons **12** führte zu 1,3,5,8-Tetrahydroxyanthrachinon (**16a**).

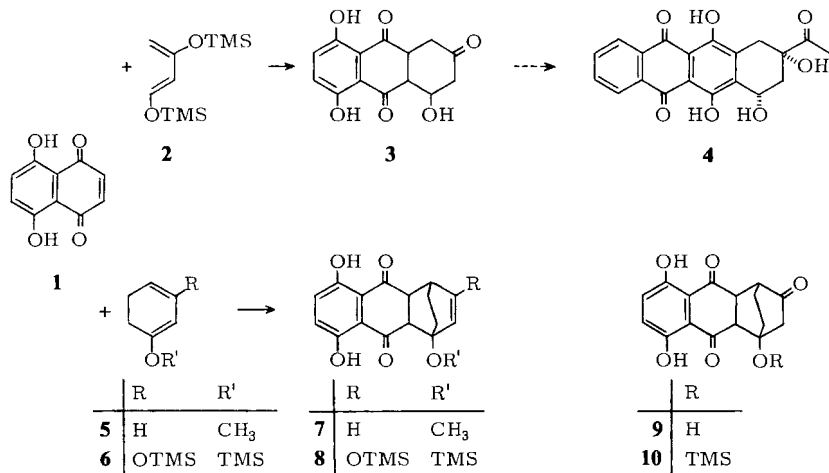
Synthetic Anthracyclines, VII¹⁾

Synthesis of DL-4-Desmethoxy-7,10-ethanodaunomycinone

Starting from naphthazarin (**1**) and 1,3-bis(trimethylsiloxy)-1,3-cyclohexadiene (**6**) the bridged tricyclic (**26** and **27**) and tetracyclic daunomycinone analogues (**22** and **23**) were prepared and their relative configurations determined. As byproduct of the diene reaction the oxidation product **13** of the 1,4-addition to naphthazarin was isolated. The corresponding reaction with benzoquinone yielded only **15a**. The thermolysis of the bridged ketone **12** led to 1,3,5,8-tetrahydroxyanthraquinone (**16a**).

Durch Diels-Alder-Reaktion des 1,3-Bis(trimethylsiloxy)-1,3-butadiens (**2**) mit Naphthazarin (**1**) gelang kürzlich über das tricyclische Keton **3** die Synthese des 4-Desmethoxydaunomycinons (**4**)^{2, 3)}. Im Zusammenhang mit laufenden Untersuchungen zur Struktur-Wirkungsbeziehung der Anthracyclin-Antibiotika beschreiben wir jetzt die Synthese der im Ring A überbrückten Analoga. Von den stabileren durch eine Ethanogruppe überbrückten Verbindungen erhofften wir uns darüber hinaus das Studium einiger chemischer Reaktionen, die an dem zur Aromatisierung neigenden Triketon **3** nicht möglich waren.

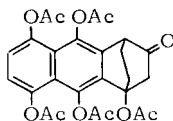
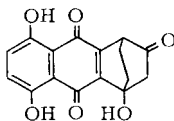
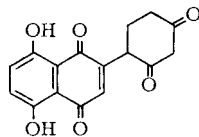
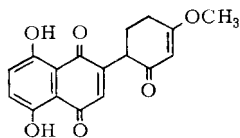
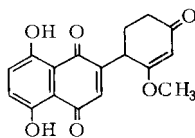
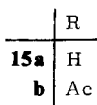
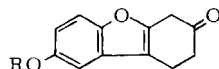
Es lag nahe, für die Synthese der überbrückten Verbindungen anstelle des offenkettigen Diens **2** substituierte cyclische 1,3-Diene zu verwenden. Vorversuche mit dem durch Birch-Reduktion aus Anisol und anschließende Isomerisierung gewonnenen 1-Methoxy-1,3-cyclohexadien (**5**)⁴⁾ als Reaktionspartner des Naphthazarins (**1**) führten zum überbrückten Tricyclus **7**. Die Spaltung des Methylethers am Brückenkopf bereitete jedoch erwartungsgemäß Schwierigkeiten, und wir haben deshalb in den weiteren Versuchen das 1,3-Bis(trimethylsiloxy)-1,3-cyclohexadien (**6**) eingesetzt, da die sauer katalysierte Spaltung der Trimethylsilylether auch am Brückenkopf leicht möglich sein sollte.



Reaktion des Diens 6 mit Naphthazarin (1)

Das bereits bekannte Dien 6⁵⁾ war nach der Methode von *Danishefsky* und *Kitahara*⁶⁾ durch Umsetzung von 1,3-Cyclohexandion mit Trimethylchlorsilan bequem zugänglich und bei -20°C unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß mehrere Monate haltbar. Die Reaktion des Diens 6 (5% Überschuß) mit Naphthazarin (1) war nach zwei Stunden bei Raumtemperatur beendet und lieferte nach Spaltung des Enolethers mit 0.1 N HCl das Keton 10 in 40proz. Ausbeute. Das Signal im ^1H -NMR-Spektrum bei $\delta = 0.18$ bestätigte die Erhaltung der Trimethylsilylethergruppe bei milden Reaktionsbedingungen. Ein polares, zunächst nicht identifiziertes Nebenprodukt konnte durch Auswaschen mit Methanol abgetrennt werden. Die Freisetzung der Hydroxygruppe am Brückenkopf gelang durch Umsetzung des Primäraddukts mit 6 N HCl zum β -Hydroxyketon 9, das auf diese Weise in 36proz. Ausbeute in einem Schritt gewonnen wurde. Die Konstitution 9 konnte durch die Überführung in das Pentaacetat 11 mit Pyridin/Acetanhydrid abgesichert werden. Die leichte Veresterung der tertiären Hydroxygruppe am Brückenkopf ermutigt dazu, auch die Glycosidbildung dieser und ähnlicher überbrückter Verbindungen zu untersuchen.

Bei der Synthese des 4-Desmethoxydaunomycinons (4) mußte besondere Sorgfalt bei der Isolierung des Triketons 3 aufgewendet werden, um eine Aromatisierung zum 1,4,7-Trihydroxyanthrachinon zu verhindern. Diese Reaktion war jedoch beim überbrückten Analogon 9 bei Raumtemperatur nicht zu befürchten, und auch die später geplanten Umsetzungen mit metallorganischen Reagentien konnten an dem Oxidationsprodukt 12 durchgeführt werden. Es hat sich deshalb im Laufe der Arbeit als zweckmäßig erwiesen, die Aufarbeitung des Rohprodukts aus der Diels-Alder-Reaktion gleich unter alkalischen und oxidierenden Bedingungen durchzuführen. Nach Abspaltung der Trimethylsilylgruppen durch Salzsäure konnte das Hydroxyketon 12 auf diese Weise in 62proz. Ausbeute gewonnen werden.

**11****12****13****14a****14b**

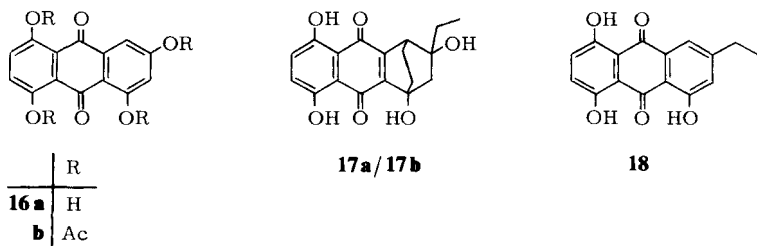
Ein in Methanol leicht lösliches Nebenprodukt (24%) lieferte nach sauer katalysierter Veresterung mit Methanol die isomeren vinylogenen Ester **14a/14b** im Verhältnis 9:1. Das Gemisch konnte schichtchromatographisch aufgetrennt werden, doch war eine zweifelsfreie Zuordnung durch die spektroskopischen Daten bisher nicht möglich. Offenbar handelte es sich bei dem Nebenprodukt um das Diketon **13**, das durch 1,4-Addition des elektronenreichen, aber sterisch gehinderten Diens **6** an Naphthazarin gebildet wurde. Ähnliche Beobachtungen wurden von *Danishefsky, McKee und Singh*⁷⁾ bei der Reaktion offenkettiger donatorsubstituierter Diene mit Benzochinon gemacht und mechanistisch als Addition der dipolaren Grenzstrukturen der Diene formuliert. Zur Absicherung des bemerkenswerten Befundes haben wir das Dien **6** ebenfalls mit Benzochinon umgesetzt. Als einziges Produkt konnte das Benzofuran **15a** isoliert werden, das mit Pyridin/Acetanhydrid in das Acetat **15b** übergeführt und durch das ¹H-NMR-Spektrum charakterisiert wurde. Beim Naphthazarin-Addukt **13** findet wegen der geringeren Nucleophilie der chelierten Hydroxygruppen kein Ringschluß zum Benzofuran statt. Gegenwärtig wird geprüft, ob sich dieses Additionsprinzip durch Reaktion analoger Beispiele verallgemeinern läßt.

Retro-Diels-Alder-Reaktionen

*Birch, Buttler und Siddal*⁸⁾ konnten über die Retro-Dien-Reaktion geeigneter Vorstufen eine Reihe sonst schwer zugänglicher hochsubstituierter Naphtho- und Anthrachinone herstellen. In Fortführung dieses Gedankens haben wir die Thermolyse des überbrückten Triketons **12** untersucht. In der Tat wurde beim Erhitzen auf 220°C Ethylen aus der Enolform von **12** abgespalten und als einziges Reaktionsprodukt 1,3,5,8-Tetrahydroxyanthrachinon (**16a**) isoliert. Die Konstitution **16b** des Tetraacetats konnte durch das ¹H-NMR-Spektrum mit zwei miteinander koppelnden Dubletts bei $\delta = 7.21$ und 7.84 ($J = 2.4$ Hz) zugeordnet werden. Diese Reaktion eröffnet bei Verwendung anders substituierter Naphthochinone den Zugang zu hochsubstituierten Anthrachinonen⁹⁾.

Die Reaktion des Ketons **12** mit gesättigten Grignard-Verbindungen verlief nicht einheitlich. Dagegen erhielt man bei der Umsetzung des Pentaacetats **11** mit überschüssigem Ethylmagnesiumbromid glatt die isomeren Diole **17a** und **17b**. Die Konstitution des

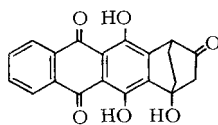
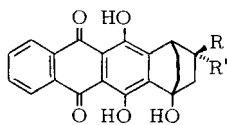
schichtchromatographisch abgetrennten Hauptprodukts wurde durch das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum abgesichert. Wir hatten gehofft, daß die Thermolyse des Isomerengemisches **17a/17b** zu 3-Ethyl-1,5,8-trihydroxyanthrachinon (**18**) führen könnte, das ein sehr attraktives Ausgangsmaterial für eine Reihe von Anthracyclinen mit nur einer Phenolgruppe im Ring B darstellen würde und das über die Marschalk-Reaktion^{10, 11)} nicht herzustellen ist. Die Thermolyse von **17a/17b** bei 180 °C führte jedoch zu einem recht komplexen Produktgemisch. Der präparative Wert dieser Reaktion soll dennoch durch Variation der Versuchsbedingungen weiter untersucht werden.



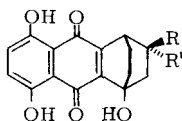
Anellierung des Ringes D

Ausgehend vom Keton **12** gibt es zwei Wege zu den tetracyclischen überbrückten Anthracyclinen. Wir haben zunächst die Möglichkeiten der Anellierung des Ringes D mit nachfolgendem Einbau der Seitenkette im Ring A untersucht. Wie schon früher mitgeteilt¹²⁾, hat sich die Verwendung des aus Crotonaldehyd nach Hagemeyer und Hull¹³⁾ bereiteten 1-Acetoxybutadiens für die Anknüpfung des Ringes A bewährt. Wie üblich^{2, 12)} wurde auf eine Isolierung der regioisomeren Primäraddukte verzichtet und gleich der bei alkalischer Aufarbeitung in Gegenwart von Luftsauerstoff gebildete Naphthacenkörper **19** isoliert. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bleibt der hydroaromatische Teil gegenüber dem Spektrum der homologen Verbindung **12** weitgehend unverändert, während sich die Signale der Phenolprotonen von $\delta = 12.45$ und 12.58 zu $\delta = 13.03$ und 14.02 verschieben. Die Abwandlung der Ketogruppe in **19** zur α -Hydroxyacetyl-Funktion des Daunomycinon-Analogen **22** erfolgte durch Variation beschriebener Methoden^{2, 14)}. Umsetzung mit Ethynylmagnesiumbromid lieferte zwei durch Säulenchromatographie trennbare Ethynylcarbinole **20** und **21**. Aus der unpolaren Fraktion wurden 19% **20** und aus der polaren 40% der epimeren Verbindung **21** isoliert. Die Zuordnung der Stereoisomeren konnte an den Folgeprodukten getroffen werden. Die an **20** und **21** getrennt erfolgte quecksilberkatalysierte Hydratisierung in Aceton/Wasser lieferte mit 46 und 58% Ausbeute die entsprechenden Acetylverbindungen **22** und **23**. Die Massenspektren zeigten bei beiden Isomeren die erwarteten Molekülpeaks bei $m/e = 394$ sowie ein Hauptfragment bei $m/e = 308$, das auch bei den Spektren der Ethynylcarbinole **20** und **21** auftrat. Entscheidend für die Zuordnung war das Signal der Acetylgruppe im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum. In der Verbindung **22** ist das Signal mit $\delta = 2.44$ gegenüber 4-Desmethoxydaunomycinon (**4**)²⁾ ($\delta = 2.44$) und dem Naturstoffderivat *N*-Acetyldaunorubicin¹⁵⁾ ($\delta = 2.41$) nahezu unverändert. Im isomeren Hauptprodukt **23** ist das Acetylsignal dagegen mit $\delta = 1.88$ drastisch zu hohem Feld verschoben. Modellbetrachtungen zeigen, daß die Acetylgruppe

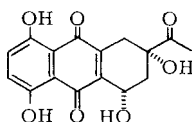
nur in dieser Verbindung in den inneren Bereich des aromatischen Ringstroms gelangen kann.

**19**

	R	R'
20	C≡CH	OH
21	OH	C≡CH
22	COCH ₃	OH
23	OH	COCH ₃



	R	R'
24	C≡CH	OH
25	OH	C≡CH
26	COCH ₃	OH
27	OH	COCH ₃

**28**

Mit der Synthese der Daunomycinon-Analogen **22** und **23** wurde gezeigt, daß die zunächst eingeschlagene Reihenfolge zum gewünschten Produkt führt. Wir haben jedoch auch die andere Reaktionsfolge über die primäre Anknüpfung der Seitenkette mit nachfolgender Anellierung des Ringes D untersucht, zumal die überbrückten Tricyclen für die Untersuchung der Komplexbildung mit Desoxyribonucleinsäure ebenfalls von Interesse sind ¹⁶⁾.

Das Keton **12** wurde analog zu **19** mit Ethinylmagnesiumbromid zu den Ethinylcarbinolen **24** und **25** umgesetzt, die chromatographisch getrennt wurden. Wieder war das Produktverhältnis etwa 1:2. In den ¹H-NMR-Spektren trat als entscheidender Unterschied die Lage des Singulets für das Ethinylproton in Erscheinung ($\delta = 2.68$ für **24** und 2.40 für **25**). Für die Synthese der zu **22** und **23** analogen Acetylcarbinole wurde das Gemisch aus der Grignard-Reaktion der quecksilberkatalysierten Wasseranlagerung unterworfen und dann schichtchromatographisch getrennt. Eine Zuordnung der Verbindungen **24** und **25** im DC-Maßstab möglich. In den ¹H-NMR-Spektren der stereoisomeren Verbindungen **26** und **27** fällt wieder die unterschiedliche Lage der Acetylsignale auf (**26**: $\delta = 2.43$ und **27**: 2.16), die im Vergleich zum nicht überbrückten Tricyclus **28** ¹⁷⁾ mit $\delta = 2.41$ für das Acetylsignal wieder zur Grundlage der Zuordnung wurde (s. oben). Zum Abschluß wurden die Verbindungen **26** und **27** in kleinem Maßstab mit 1-Acetoxybutadien umgesetzt. Nach der üblichen alkalischen oxidativen Aufarbeitung waren die Produkte mit den früher gewonnenen überbrückten Anthracyclinonen **22** und **23** identisch, deren Konstitution so auf chemischem Wege zusätzlich abgesichert wurde.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Elektrothermal Melting Point Apparatus, nicht korrigiert. — IR-Spektren: KBr-Preßlinge, Perkin-Elmer 297. — UV-Spektren: in Methanol, Zeiss Spektralphotometer DMR 10. — ^1H -NMR-Spektren: 90 MHz Perkin-Elmer R 32; 270 MHz Bruker WH 270. Alle Proben wurden in CDCl_3 gemessen, TMS $\delta = 0$ als innerer Standard. — Massenspektren: Varian MAT CH 7 bei 70 eV. Die Analysen verdanken wir Frau E. Brennecke und Frau I. Stövhase vom Analytischen Labor des Instituts für Organische Chemie und Biochemie, Universität Hamburg.

1,3-Bis(trimethylsiloxy)-1,3-cyclohexadien (6): Die Suspension von 28.0 g (0.25 mol) 1,3-Cyclohexandion in 75 ml Benzol wurde zu einer Aufschlämmung von 2.0 g Zinkchlorid in 115.0 g (1.1 mol) Triethylamin gegeben. Dann wurde mit 108.5 g Trimethylchlorsilan versetzt, 2 h bei Raumtemp. und 18 h bei 40°C gerührt, in 600 ml Ether eingerührt, filtriert und bei 60°C Badtemp. i. Vak. eingengt. Der Rückstand wurde bei 2.5 Torr über eine 20-cm-Vigreux-Kolonnen destilliert. Bei 87–90°C gingen 40.2 g (63%) **6** über. — ^1H -NMR (90 MHz): $\delta = 0.17$ (s; 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.21 (s; 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 2.20 (m; 4H, 5-, 6-H), 4.60 (m; 1H, 4-H), 4.93 (d, $J = 2.5$ Hz; 1H, 2-H).

1,4,4a,9a-Tetrahydro-5,8-dihydroxy-1-methoxy-1,4-ethano-9,10-anthracinon (7): Die Lösung von 1.90 g (10 mmol) Naphthazarin (**1**) und 2.1 g (15 mmol) 80proz. 1-Methoxy-1,3-cyclohexadien (**5**)⁴⁾ in 25 ml Dichlormethan wurde 24 h unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde i. Vak. eingengt und das Produkt mit Petrolether ausgefällt. Umkristallisieren aus Dichlormethan/Petrolether lieferte blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 168°C (Zers.). Ausb. 2.65 g (88%).

IR: 1620 cm^{-1} (C=O). — UV: λ_{max} (lg ϵ) = 211 (4.12), 235 (4.21), 253 (3.94), 397 (3.89), 417 nm sh. — ^1H -NMR (90 MHz): $\delta = 1.5$ –2.1 (m; 4H, CH_2CH_2), 3.2–3.5 (m; 3H, 4-, 4a-, 9a-H), 3.50 (s; 3H, OCH_3), 6.1 (m; 2H, Vinyl-H), 7.19 (s; 2H, Aromaten-H), 12.09 (s; 1H, OH), 12.26 (s; 1H, OH).

3,4,4a,9a-Tetrahydro-5,8-dihydroxy-4-(trimethylsiloxy)-1,4-ethano-2(1H),9,10-anthracentrion (10): 3.8 g (20 mmol) **1** wurden in 50 ml trockenem Dichlormethan mit 5.4 g (21 mmol) Dien **6** 2 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde i. Vak. eingengt, der Rückstand in 50 ml Tetrahydrofuran aufgenommen, mit 0.6 ml 0.1 N HCl versetzt, nach 10 min erneut i. Vak. eingengt und der Rückstand in 30 ml Methanol gerührt. Die gelben Kristalle wurden abgesaugt. Ausb. 3.0 g (40%), Schmp. 178–180°C.

IR: 1718 (C=O), 1625 (Chinon, cheliert), 1158 cm^{-1} (O–Si). — UV: λ_{max} (lg ϵ) = 215 (4.44), 223 sh (4.34), 252 (4.23), 392 (4.06), 414 sh (4.03), 428 sh nm (3.96). — ^1H -NMR (90 MHz): $\delta = 0.18$ (s; 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.50–2.25 (m; 4H), 2.34 (breites s; 2H, 3-H), 3.05–3.65 (m; 3H), 7.25 (s; 2H, Aromaten-H), 12.12 (s; 1H, OH), 12.23 (s; 1H, OH).

3,4,4a,9a-Tetrahydro-4,5,8-trihydroxy-1,4-ethano-2(1H),9,10-anthracentrion (9): 3.8 g (20 mmol) **1** und 5.4 g (21 mmol) Dien **6** wurden in 50 ml Dichlormethan 2 h bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus 30 ml Methanol kristallisiert. Die Kristalle wurden in 100 ml Tetrahydrofuran/Dichlormethan/Aceton (1:1:1) gelöst und die Lösung mit 1 ml 6 N HCl 10 min heftig gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Dichlormethan/Methanol kristallisiert. Ausb. 2.2 g (36%), Schmp. 180°C.

IR: 3515 (OH), 1740 (C=O), 1635 cm^{-1} (Chinon, cheliert). — UV: λ_{max} (lg ϵ) = 216 (4.50), 275 sh (3.92), 389 nm (3.67).

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_6$ (302.3) Ber. C 63.58 H 4.67 Gef. C 63.59 H 4.62

4,5,8,9,10-Pentaacetoxy-3,4-dihydro-1,4-ethano-2(1H)-anthracenon (11): 1.0 g (3.3 mmol) **9** wurde im Gemisch aus 20 ml Acetanhydrid und 1 ml Pyridin 12 h gerührt. Es wurde i. Vak. eingengt, in 50 ml Dichlormethan aufgenommen, mit verd. Salzsäure und zweimal mit Wasser gewaschen. Die über Na_2SO_4 getrocknete Lösung wurde auf 20 ml eingengt und das Pentaacetat mit 30 ml Ether ausgefällt. Ausb. 770 mg (46%), Schmp. 148–155°C.

IR: 1765 cm^{-1} (C=O). — UV: λ_{max} (lg ϵ) = 235 (4.89), 282 nm (4.01). — MS: m/e = 512 (M^+ , 3.8%), 470 ($\text{M}^+ - \text{Keten}$, 9), 428 ($\text{M}^+ - 2 \text{ Keten}$, 18), 410 ($\text{M}^+ - 2 \text{ Keten}$, $-\text{H}_2\text{O}$, 14).

3,4-Dihydro-4,5,8-trihydroxy-1,4-ethano-2(1H),9,10-anthracen-1(2H)-on (**12**): 3.8 g (20 mmol) **1** und 5.4 g (21 mmol) Dien **6** wurden in 50 ml Dichlormethan 2 h bei Raumtemp. gerührt. Das Dichlormethan wurde i. Vak. abdestilliert, der ölige Rückstand mit 100 ml 5proz. Natronlauge versetzt und 30 min Luft eingeleitet. Nach Ansäuern wurden die tiefvioioletten Kristalle abgesaugt, in 100 ml Methanol aufgeschlämmt und erneut abgesaugt. Ausb. 3.7 g (62%), Schmp. 250 °C.

IR: 3405 (OH), 1740 (C=O), 1603 cm^{-1} (Chinon, cheliert). — UV: λ_{max} (lg ϵ) = 215 (4.36), 246 (4.16), 513 nm (3.91). — $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): δ = 1.50–2.30 (m; 4H), 2.52 (s; 2H, 3-H), 4.18 (m; 1H, 1-H), 6.50 (s; 1H, 4-OH), 7.26 (s; 2H, Aromaten-H), 12.45 und 12.58 (je s; je 1H, 2 OH).

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_6$ (300.3) Ber. C 64.00 H 4.03 Gef. C 64.14 H 3.96

2-(2,4-Dioxocyclohexyl)-5,8-dihydroxy-1,4-naphthochinon (**13**): Die Mutterlauge (s. oben) wurde i. Vak. bis zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus 50 ml Dichlormethan kristallisiert. Ausb. 1.4 g (24%), Schmp. 198 °C.

IR: 3515, 3418 (OH), 1603 cm^{-1} (Chinon, cheliert). — UV: λ_{max} (lg ϵ) = 212 (4.60), 284 (4.38), 510 (3.73), 560 nm (3.43).

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_6 \cdot 1 \text{ H}_2\text{O}$ (318.3) Ber. C 60.38 H 4.43 Gef. C 60.51 H 4.29

Enoether 14a/14b

a) 1.0 g **13** wurden in einem Gemisch aus 50 ml Dichlormethan, 10 ml Methanol und 0.1 ml konz. Schwefelsäure 1 h bei Raumtemp. gerührt. Die Lösung wurde auf 20 ml eingengt und das kristalline Hauptprodukt abgesaugt. Ausb. 570 mg (56%), Schmp. 204–206 °C.

IR: 1642 (C=O), 1607 cm^{-1} (Chinon, cheliert). — UV: λ_{max} (lg ϵ) = 214 (4.63), 250 (4.36), 283 sh (3.91), 483 (3.81), 509 (3.84), 554 nm (3.60). — $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): δ = 2.10–2.85 (m; 4H), 3.75 (s; 3H, OCH_3), 3.85 (m; 1H, Benzyl-H), 5.51 (s; 1H, Vinyl-H), 6.88 (s; 1H, 3-H), 7.19 (s; 2H, Aromaten-H), 12.39 und 12.50 (je s; je 1H, 2 OH).

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_6$ (314.3) Ber. C 64.97 H 4.49 Gef. C 64.80 H 4.43

b) Die Mutterlauge (s. oben) wurde i. Vak. zur Trockene eingengt und durch DC (1 mm Kieselgel, Dichlormethan) aufgetrennt. Aus der unpolaren Fraktion wurden zusätzliche 115 mg (11%) des Hauptprodukts vom Schmp. 204–206 °C und aus der polaren Fraktion 75 mg (7%) der isomeren Verbindung vom Schmp. 168 °C gewonnen.

IR: 1643 (C=O), 1608 cm^{-1} (Chinon, cheliert). — $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): δ = 2.33 (m; 4H), 3.70 (s; 3H, OCH_3), 4.17 (m; 1H, Benzyl-H), 5.63 (s; 1H, Vinyl-H), 6.83 (s; 1H, 3-H), 7.19 (s; 2H, Aromaten-H), 12.38 und 12.59 (je s; je 1H, 2 OH).

1,4-Dihydro-8-hydroxy-3(2H)-dibenzofuranon (**15a**): 2.5 g (25 mmol) Benzochinon und 8.0 g (31 mmol) Dien **6** wurden 1 h in 100 ml Benzol gerührt. Es wurde bei 80 °C bis zur Trockene eingedampft, in 50 ml Methanol aufgenommen und mit 1 ml 6 N HCl und 50 ml Wasser versetzt. Beim Einengen i. Vak. kristallisierten 2.2 g (44%) Dibenzofuran mit Schmp. 238–240 °C.

IR: 3340 (OH), 1701 cm^{-1} (C=O). — UV: λ_{max} (lg ϵ) = 204 (4.71), 253 (4.29) 290 nm (3.92).

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_3$ (202.2) Ber. C 71.28 H 4.98 Gef. C 71.30 H 4.98

8-Acetoxy-1,4-dihydro-3(2H)-dibenzofuranon (**15b**): 100 mg **15a** wurden mit Acetanhydrid/Pyridin behandelt. Ausb. quantitativ, Schmp. 89–91 °C.

IR: 1747 (C=O, Ester), 1708 cm^{-1} (C=O). — UV: λ_{max} (lg ϵ) = 210 sh (4.58), 248 (4.12), 279 (3.82), 286 nm (3.81). — $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): δ = 2.30 (s; 3H, COCH_3), 2.60–3.05 (m; 4H), 3.63 (m; 2H), 6.96 (dd, $J_{6,7}$ = 9.0 Hz, $J_{7,9}$ = 2.5 Hz; 1H, 7-H), 7.18 (d, $J_{7,9}$ = 2.5 Hz; 1H, 9-H), 7.40 (d, $J_{6,7}$ = 9.0 Hz; 1H, 6-H).

1,3,5,8-Tetrahydroxy-9,10-anthrachinon (16a): 100 mg (0.33 mmol) **12** wurden 30 min auf 220°C erhitzt, nach dem Abkühlen zerrieben, mit 50 ml Chloroform extrahiert und filtriert. Das Filtrat wurde auf 20 ml eingengt und das Chinon **16a** mit 5 ml Ether ausgefällt. Ausb. 30 mg (33%), Schmp. 324°C.

IR: 3400 (OH), 1608 cm⁻¹ (Chinon, cheliert). — UV: λ_{\max} (lg ϵ) = 227 (4.57), 252 (4.24), 278 (4.28), 484 (4.14), 502 (4.06), 517 nm (3.65).

1,3,5,8-Tetraacetoxy-9,10-anthrachinon (16b): 30 mg **16a** wurden mit Acetanhydrid/Pyridin behandelt. Ausb. quantitativ, Schmp. 198°C.

IR: 1770 (C=O, Ester), 1673 cm⁻¹ (Chinon). — UV: λ_{\max} (lg ϵ) = 211 (4.45), 254 (4.46), 334 nm (4.01). — ¹H-NMR (90 MHz): δ = 2.32 (s; 3H), 2.41 (s; 6H), 2.45 (s; 3H), 7.21 (d; $J_{2,4}$ = 2.4 Hz; 1H, 2-H), 7.38 (s; 2H, 6-, 7-H), 7.84 (d, $J_{2,4}$ = 2.4 Hz; 1H, 4-H).

C₂₂H₁₆O₁₀ (440.4) Ber. C 60.00 H 3.66 Gef. C 60.04 H 3.60

3-Ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,3,5,8-tetrahydroxy-1,4-ethano-9,10-anthrachinon (17a/17b): 255 mg (0.5 mmol) **11** in 50 ml Tetrahydrofuran wurden bei 10°C zu einer Lösung von Ethylmagnesiumbromid (aus 0.60 g Mg und 2.75 g (25 mmol) Ethylbromid) in 20 ml Tetrahydrofuran gegeben. Nach 15 min wurde auf Eis/HCl gegossen, mit Dichlormethan extrahiert, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand mit 50 ml 1proz. Natronlauge 1 h an der Luft gerührt. Nach Ansäuern, Ausschütteln mit Dichlormethan und Einengen erhielt man 140 mg Gemisch aus **17a** und **17b**. Aus wenig Dichlormethan/Ether kristallisierten 90 mg des Hauptprodukts. — ¹H-NMR (270 MHz): δ = 0.90 (t, J = 7.5 Hz; 3H, CH₃-14), 1.26 (q, J = 7.5 Hz; 2H, CH₂-13), 1.2–1.7 (m; 2H, CH₂), 1.81 (mc; 2H, CH₂-2), 2.05 (ddd, J = 12.3, J = 9.8, J = 4.9 Hz; 1H, Ethano-H), 2.47 (m; 1H, Ethano-H), 3.44 (t, J = 3.0 Hz; 1H, 4-H), 6.35 (s; 1H, OH), 7.23 (s; 2H, Aromaten-H), 12.45 und 12.73 (je s; je 1H, 2 OH).

3,4-Dihydro-4,5,12-trihydroxy-1,4-ethano-2(1H),6,11-naphthacentrion (19): 1.0 g (3.3 mmol) **12** wurde mit 2.5 g (22.3 mmol) 1-Acetoxy-1,3-butadien¹³⁾ in 2 ml Toluol 14 h bei 80°C gerührt. Dann wurden überschüssiges Dien und Toluol i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in 5 ml Dichlormethan gelöst und die Lösung mit 100 ml 5proz. Natronlauge versetzt. Dann wurde 30 min Luft eingeleitet, mit verd. Salzsäure angesäuert und der Niederschlag abgesaugt (1.1 g, 94%). Aus Methanol Ausb. 0.80 g (69%), Schmp. 276°C.

IR: 3480 (OH), 1727 (C=O), 1625, 1578 cm⁻¹ (Chinon, cheliert). — UV: λ_{\max} (lg ϵ) = 204 (4.46), 251 (4.61), 256 (4.60), 283 (4.08), 325 sh (3.91), 464 (4.11), 486 (4.15), 518 nm (4.02). — ¹H-NMR (90 MHz): δ = 1.50–2.30 (m; 4H), 2.58 (s; 2H, 3-H), 4.28 (m; 1H, 1-H), 5.74 (s; 1H, 4-OH), AA'BB'-Signal (Zentrum bei 8.09; 4H, Aromaten-H), 13.03 und 14.02 (je s; je 1H, 2 OH).

C₂₀H₁₄O₆ (350.3) Ber. C 68.57 H 4.03 Gef. C 68.54 H 4.00

3c-Ethynyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,3t,5,12-tetrahydroxy-1,4r-ethano-6,11-naphthacenchinon (20): 100 ml wasserfreies Tetrahydrofuran wurden bei 0°C mit Acetylen gesättigt, das zur Reinigung durch eine Kühlfalle (–65°C) geleitet wurde. Dazu gab man eine Lösung von Ethylmagnesiumbromid (aus 1.74 g (72 mmol) Mg und 8.4 g (77 mmol) Ethylbromid) in 100 ml Tetrahydrofuran. Dann wurde eine Lösung von 300 mg (0.86 mmol) **19** in 40 ml Tetrahydrofuran unter Eiskühlung innerhalb von 5 min zugetropft und noch 3 h gerührt. Man goß auf 100 g Eis/10 ml konz. Salzsäure und extrahierte mit 200 ml Dichlormethan, das noch viermal mit je 100 ml Wasser gewaschen wurde. Die org. Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄) und i. Vak. zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel, 30 × 3.5 cm, Dichlormethan/Ether = 9:1). Aus der unpolaren Fraktion kristallisierten 60 mg (19%) Ethynylcarbinol **20** mit dem Schmp. 270–272°C.

IR: 3500 (OH), 3275 (C≡C–H), 1621, 1587 cm⁻¹ (Chinon, cheliert). — UV: λ_{\max} (lg ϵ) = 203 (4.37), 252 (4.60), 290 (3.80), 488 (3.97), 520 nm (3.73). — MS: m/e = 376 (M⁺, 8%), 308 (92).

3*t*-Ethinyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,3*c*,5,12-tetrahydroxy-1,4*r*-ethano-6,11-naphthacenchinon (21): Aus der polaren Fraktion (s. oben) kristallisierten 130 mg (40%) Ethinylcarbinol **21** mit dem Schmp. 230–232°C.

IR: 3500 (OH), 3280 (C≡C–H), 1622, 1588 cm^{−1} (Chinon, cheliert). – UV: λ_{max} (lg ε) = 203 (4.39), 252 (4.61), 292 (3.84), 486 (3.99), 517 nm (3.78). – MS: *m/e* = 376 (M⁺, 19%), 308 (100).

4-Desmethoxy-7,10-ethanodaunomycinon (22): Die Lösung von 1.26 g (5.8 mmol) Quecksilber(II)-oxid im Gemisch aus 2 ml konz. Schwefelsäure und 50 ml Wasser wurde mit 50 ml Aceton versetzt und zur Auflösung eines gelben Niederschlags 5 min auf 60°C erhitzt. Man gab 100 mg (0.3 mmol) **20** in 50 ml Aceton hinzu, rührte 15 min bei 60°C, goß dann auf 500 ml Wasser und zerstörte den Quecksilberkomplex mit 50 ml 2 N HCl. Das Gemisch wurde mit 100 ml Dichlormethan extrahiert und die org. Phase dreimal mit je 100 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknen wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft und der Rückstand aus wenig Dichlormethan/Ether kristallisiert. Ausb. 48 mg (46%), Schmp. 270–272°C.

IR: 3450 (OH), 1710 (C=O), 1623, 1588 cm^{−1} (Chinon, cheliert). – UV: λ_{max} (lg ε) = 202 (4.36), 252 (4.56), 288 (3.80), 487 (3.92), 520 nm (3.75). – ¹H-NMR (270 MHz): δ = 1.31–2.08 (m; 5 H, Ethano-H, 8-H), 2.44 (s; 3 H, COCH₃), 2.86 (d, *J*_{gem} = 13.6 Hz; 1 H, 8-H), 3.86 (t, *J* = 2.7 Hz; 1 H, 10-H), 5.62 (s; 1 H, 7-OH), 7.81–7.90 (m; 2 H, 2-, 3-H), 8.30–8.40 (m; 2 H, 1-, 4-H), 13.22 und 14.06 (je s, je 1 H, 2 OH). – MS: *m/e* = 394 (M⁺, 22%), 308 (83).

C₂₂H₁₈O₇ · H₂O (412.3) Ber. C 64.08 H 4.89

22 Gef. C 64.33 H 4.60

23 Gef. C 63.91 H 4.71

4-Desmethoxy-9-epi-7,10-ethanodaunomycinon (23): Die analoge Reaktion mit 100 mg (0.3 mmol) des epimeren Ethinylcarbinols **21** ergab 60 mg (58%) **23** mit Schmp. 211°C.

IR: 3400 (OH), 1711 (C=O), 1625, 1589 cm^{−1} (Chinon, cheliert). – UV: λ_{max} (lg ε) = 205 (4.39), 252 (4.61), 289 (3.84), 483 (4.02), 510 nm (3.80). – ¹H-NMR (270 MHz): δ = 1.28 (dddd, *J*_{gem} = 13.2, *J*_{15,16} = 12.6, *J*_{15,16'} = 5.7, *J*_{10,15} = 2.7 Hz; 1 H, 15-H), 1.71 (tt, *J*_{15,16} = 12.6, *J*_{gem} = 12.5, *J*_{15',16} = 3.4, *J*_{8',16} = 3.3 Hz; 1 H, 16-H), 1.80 (d, *J*_{gem} = 13.8 Hz; 1 H, 8-H), 1.88 (s; 3 H, COCH₃), 2.10 (ddd, *J*_{gem} = 12.5, *J*_{15',16'} = 10.4, *J*_{15,16'} = 5.7 Hz; 1 H, 16'-H), 2.32 (dd, *J*_{gem} = 13.8, *J*_{8',16} = 3.3 Hz; 1 H, 8'-H), 2.58 (dddd, *J*_{gem} = 13.2, *J*_{15',16'} = 10.4, *J*_{15',16} = 3.4, *J*_{10,15'} = 2.9 Hz; 1 H, 15'-H), 3.55 (t, *J*_{10,15'} = 2.9, *J*_{10,15} = 2.7 Hz; 1 H, 10-H), 3.73 (s; 1 H, 9-OH), 5.57 (s; 1 H, 7-OH), 7.79–7.87 (m; 2 H, 2-, 3-H), 8.29–8.38 (m; 2 H, 1-, 4-H), 13.21 und 14.13 (je s; je 1 H, 2 OH). – MS: *m/e* = 394 (M⁺, 10%), 308 (100).

3*c*-Ethinyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,3*t*,5,8-tetrahydroxy-1,4*r*-ethano-9,10-anthrachinon (24): Wie unter **20** beschrieben, wurden 500 mg (2.0 mmol) **12** während 30 min bei Raumtemp. mit Ethinylmagnesiumbromid (aus 2.0 g Mg und 9.8 g Ethylbromid) zum Gemisch der Ethinylcarbinole **24/25** umgesetzt. Das Gemisch wurde säulenchromatographisch aufgetrennt (Kieselgel, 25 × 3.5 cm, Dichlormethan/Ether 9:1). Aus der ersten Fraktion kristallisierten 110 mg (17%) **24** mit Schmp. 245°C.

IR: 3360 (OH), 3280 (C≡C–H), 1601 cm^{−1} (Chinon, cheliert). – UV: λ_{max} (lg ε) = 215 (4.45), 288 (3.74), 513 (3.84), 554 nm (3.65). – ¹H-NMR (90 MHz): δ = 1.20–2.60 (m; 6 H), 2.68 (s; 1 H, Ethin-H), 3.77 (m; 1 H, 4-H), 6.47 (s; 1 H, 1-OH), 7.25 (s; 2 H, Aromaten-H), 12.38 und 12.66 (je s; je 1 H, 2 OH).

3*t*-Ethinyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,3*c*,5,8-tetrahydroxy-1,4*r*-ethano-9,10-anthrachinon (25): Aus der polaren Fraktion der Chromatographie (s. oben) wurden 235 mg (36%) **25** mit Schmp. 214°C gewonnen.

IR: 3340 (OH), 3295 (C≡C–H), 1595 cm^{−1} (Chinon, cheliert). – UV: λ_{max} (lg ε) = 215 (4.53), 288 (3.89), 518 (3.91), 560 nm (3.79). – ¹H-NMR (90 MHz): δ = 1.15–2.80 (m; 6 H), 2.40 (s; 1 H,

Ethin-H), 2.85 (breit; 1 H, 3-OH), 3.73 (t, $J = 3$ Hz; 1 H, 4-H), 6.42 (breit; 1 H, 1-OH), 7.25 (s; 2 H, Aromaten-H), 12.38 und 12.68 (je s; je 1 H, 2 OH).

$C_{18}H_{14}O_6$ (326.3) Ber. C 66.26 H 4.32 Gef. C 66.07 H 4.43

3*c*-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,3*t*,5,8-tetrahydroxy-1,4*r*-ethano-9,10-anthrachinon (**26**): 500 mg (2.0 mmol) **12** wurden, wie unter **20** beschrieben, in das Gemisch der Ethinylcarbinole **24/25** übergeführt und dann als Rohprodukt wie bei **22** der quecksilberkatalysierten Hydratisierung unterworfen. Das Rohprodukt wurde durch DC aufgetrennt (1 mm Kieselgel, Dichlormethan/Ether 9:1). Aus der unpolaren Fraktion erhielt man 96 mg (14%) **26** mit Schmp. 230 °C.

IR: 3390 (OH), 1696 (C=O), 1595 cm^{-1} (Chinon, cheliert). — UV: λ_{max} (lg ϵ) = 217 (4.43), 280 (3.70), 483 sh (3.73), 518 (3.80), 557 nm (3.62). — 1H -NMR (270 MHz): $\delta = 1.27-2.00$ (m; 5 H, Ethano-H, 2-H), 2.43 (s; 3 H, COCH₃), 2.75 (d, $J_{gem} = 13.2$ Hz; 1 H, 2-H), 3.73 (t, $J_{4,11} = 2.8$ Hz, $J_{4,11'} = 2.8$ Hz; 1 H, 4-H), 6.53 (breit; 1 H, OH), 7.28 (s; 2 H, Aromaten-H), 12.46 und 12.70 (je s; je 1 H, 2 OH).

3*t*-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,3*c*,5,8-tetrahydroxy-1,4*r*-ethano-9,10-anthrachinon (**27**): Aus der polaren Fraktion der DC (s. oben) wurden 172 mg (25%) des Epimeren **27** mit Schmp. 192 °C gewonnen.

IR: 3530 (OH), 1709 (C=O), 1601 cm^{-1} (Chinon, cheliert). — UV: λ_{max} (lg ϵ) = 216 (4.43), 290 (3.76), 480 (3.86), 510 (3.91), 567 nm (3.73). — 1H -NMR (270 MHz): $\delta = 1.34$ (dddd, $J_{gem} = 12.7$, $J_{11,12'} = 5.4$, $J_{4,11} = 2.8$ Hz; 1 H, 11-H), 1.78 (tt, $J_{gem} = 12.0$, $J_{11,12} = 12.0$, $J_{2',12} = 3.7$, $J_{11',12} = 3.5$ Hz; 1 H, 12-H), 1.83 (d, $J_{gem} = 13.3$ Hz; 1 H, 2-H), 2.14 (ddd, $J_{gem} = 12.0$, $J_{11',12'} = 9.8$, $J_{11,12'} = 5.4$ Hz; 1 H, 12'-H), 2.16 (s; 3 H, COCH₃), 2.33 (dd, $J_{gem} = 13.3$, $J_{2',12} = 3.7$ Hz; 1 H, 2'-H), 2.57 (dddd, $J_{gem} = 12.7$, $J_{11',12'} = 9.8$, $J_{11,12} = 3.5$, $J_{4,11'} = 2.8$ Hz; 1 H, 11'-H), 3.52 (t, $J_{4,11} = 2.8$, $J_{4,11'} = 2.8$ Hz; 1 H, 4-H), 6.51 (breit; 1 H, OH), 7.28 (s; 2 H, Aromaten-H), 12.44 und 12.68 (je s; je 1 H, 2 OH).

Literatur

- ¹⁾ VI. Mitteilung: K. Krohn und C. Hemme, Liebigs Ann. Chem. **1979**, 35.
- ²⁾ K. Krohn und K. Tolkiehn, Tetrahedron Lett. **1978**, 4023.
- ³⁾ Zusammenfassende Literaturangaben über bisherige Synthesen siehe Lit.²⁾ und T. R. Kelly, Ann. Rep. Med. Chem. 1979 (in Vorbereitung).
- ⁴⁾ A. J. Birch und K. P. Dastur, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1973**, 1650.
- ⁵⁾ T. Ibuka, Y. Mori und Y. Inubushi, Tetrahedron Lett. **1976**, 3169.
- ⁶⁾ S. Danishefsky und T. Kitahara, J. Am. Chem. Soc. **96**, 7808 (1974).
- ⁷⁾ S. Danishefsky, R. McKee und R. K. Singh, J. Org. Chem. **41**, 2934 (1976).
- ⁸⁾ A. J. Birch, D. N. Buttler und J. B. Siddal, J. Chem. Soc. **1964**, 2932, und **1965**, 1964.
- ⁹⁾ Die synthetische Verbindung weist strukturelle Ähnlichkeit mit dem Naturstoff Catenarin auf. Siehe R. H. Thomson, Naturally Occurring Quinones, S. 367, Academic Press, London 1971.
- ¹⁰⁾ C. Marschalk, F. König und N. Ouroussoff, Bull. Soc. Chim. Fr. **3**, 1545 (1936).
- ¹¹⁾ K. Krohn und C. Hemme, Liebigs Ann. Chem. **1979**, 19.
- ¹²⁾ K. Krohn und A. Rösner, Tetrahedron Lett. **1978**, 353.
- ¹³⁾ H.-J. Hagemeyer und D. S. Hull, Ind. Eng. Chem. **41**, 2920 (1949).
- ¹⁴⁾ A. S. Kende, Y. Tsay und J. E. Mills, J. Am. Chem. Soc. **98**, 1967 (1976).
- ¹⁵⁾ F. Arcamone, G. Cassinelli, G. Franceschi, R. Mondelli, P. Orezzi und S. Penco, Gazz. Chim. Ital. **100**, 949 (1970).
- ¹⁶⁾ Der Ring D überlappt offenbar nur geringfügig mit den Basenpaaren der DNA. Siehe D. J. Patel und L. L. Canuel, Eur. J. Biochem. **90**, 247 (1978).
- ¹⁷⁾ K. Krohn und K. Tolkiehn, Chem. Ber. **1979**, im Druck.