

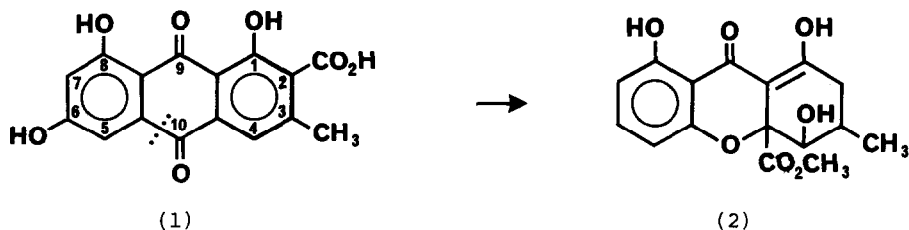
EINFACHE TOTALSYNTHESE VON [10-¹⁴C]-ENDOCROCIN¹⁾

B. Franck, U. Ohnsorge und H. Flasch

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster, Germany

(Received in Germany 11 August 1970; received in UK for publication 17 August 1970)

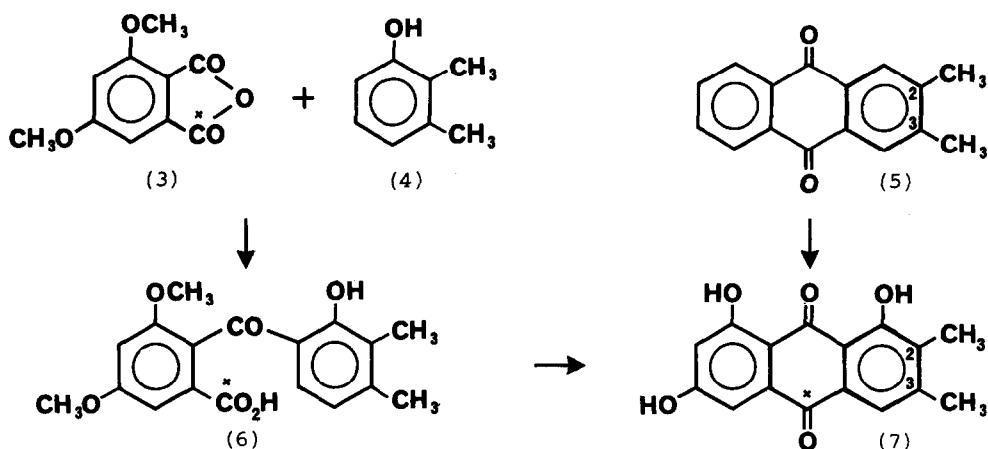
Endocrocin (1) gilt nach dem Ergebnis von Fütterungsversuchen mit markiertem Acetat als Biosynthesevorstufe zahlreicher Hydroxy-anthrachinone²⁾ sowie der Mutterkorn-Farbstoffe^{1,3)}. Ein direkter Beweis durch Verfütterung von radioaktiv markiertem (1) steht noch aus. Wichtig für die Untersuchung der nach dem



Schema (1) → (2) verlaufenden Biosynthese von Mutterkorn-Farbstoffen³⁾ und anderen Naturstoffen, die durch oxidative Ringöffnung^{4,5)} aus Anthrachinonen hervorgehen, ist ein Endocrocin mit ¹⁴C-Markierung an C-10. Dieses Chinon-carbonyl-C-atom wird bei der Biosynthese der genannten Naturstoffe in eine Carboxylgruppe umgewandelt, sodaß deren Radioaktivität leicht durch Decarboxylierung lokalisiert und bestimmt werden kann. Nachstehend teilen wir eine einfache Totalsynthese für [10-¹⁴C]-Endocrocin mit.

Friedel-Crafts-Kondensation von [1-¹⁴C]-3,5-Dimethoxyphthalsäureanhydrid (3)⁶⁾ mit 2,3-Dimethylphenol (4) zur Benzoylbenzoesäure (6), anschließende Cyclisie-

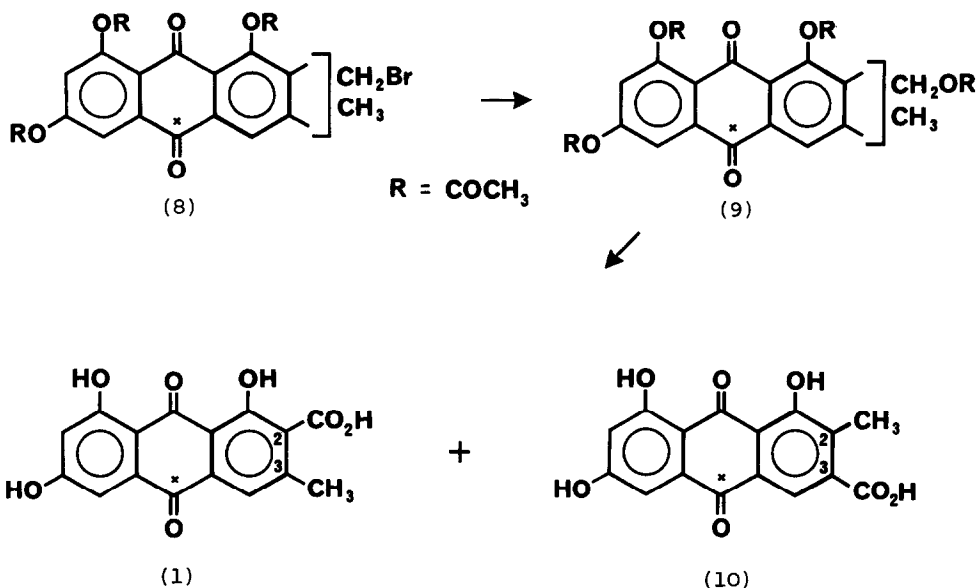
rung in borsäurehaltigem Oleum und Entmethylierung mit $\text{KJ}/\text{H}_3\text{PO}_4$ gab $[10\text{-}^{14}\text{C}]$ -2-Methylemodin (7) mit der auf (3) bezogenen Radioaktivitätsausbeute von 25 % $[\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_5$; Schmp. 285° ; IR (KBr): $3380, 1630, 1590\text{ cm}^{-1}$; UV (CH_3OH): λ_{max} 205, 225, 255, 273, 295, 312 nm; NMR (DMSO-d_6): δ 1.93, 2.13 (2 CH_3), 6.38 (H an C-7), 11.1, 11.7, 12.0 (OH an C-6, C-8 und C-1); Massenspektrum (70 eV): m/e 284 (Basisspitze, M^+), 269 (4 %, $\text{M} - \text{CH}_3$), 256 (3 %, $\text{M} - \text{CO}$)]. Bei einer früher be-



schriebenen Endocrocin-Synthese⁷⁾ wird (7) in einer 7-stufigen Folge von Nitrierungen, Reduktionen und Diazotierungen aus 2,3-Dimethylanthrachinon (5) dargestellt. Diese Synthese ist jedoch wegen der Symmetrie der Ausgangsverbindung, hoher Stufenzahl und problematischer Umsetzungen (Diazotierung einer Triaminoverbindung) für eine selektive Markierung an C-10 ungeeignet.

Zur Überführung des nunmehr leicht zugänglichen 2-Methylemodins (7) in Endocrocin (1) brauchte nur noch in Anlehnung an bekannte Reaktionen⁷⁾ die 2-ständige Methylgruppe in eine Carboxylgruppe übergeführt zu werden. $[10\text{-}^{14}\text{C}]$ -2-Methylemodin (7) wurde nach Überführung in das Triacetat einer Benzylbromierung mit N-Bromsuccinimid und Azo-bis-isobutyronitril unter Bestrahlung in CCl_4 unterworfen. Das Reaktionsgemisch (8) wurde - wegen der chromatographischen Ähnlichkeit seiner Komponenten ungetrennt - mit Natriumacetat/Acetanhydrid zu (9) und mit feuchtem Silberoxid in verdünnter NaOH weiter zu einem Gemisch aus Endocrocin (1) und seinem Isomeren (10) umgesetzt. Aus dem Gemisch ließ sich nun das infolge seiner stark chelierten Salicylsäure-Gruppierung weniger polare $[10\text{-}^{14}\text{C}]$ -

-Endocrocin (1) durch Chromatographieren mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (25:1) auf weinsaurem Kieselgel G abtrennen [$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{O}_7$; orangefarbene Prismen, Schmp. $297 - 299^\circ$; IR (KBr): 3400, 1720, 1670, 1620, 1580 cm^{-1} ; UV (CH_3OH): λ_{max} 227, 275, 440 nm; NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.37 (CH_3), 6.45, 6.96, 7.34 (H an C-7, C-5 und C-4); Massenspektrum (70 eV): m/e 314 (77 %, M^+), 296 (93 %, $\text{M} - \text{H}_2\text{O}$), 270 (Basisspitze, $\text{M} - \text{CO}_2$), 268 (8 %, $296 - \text{CO}$), 242 (8 %, $270 - \text{CO}$)]. Die Radioaktivitätsausbeute bezogen auf (7) beträgt 10 %. Das synthetische radioaktive Endocrocin war in jeder Hinsicht mit einer aus Mutterkorn isolierten Probe⁸⁾ identisch.



Auf einem anderen Wege wurde kürzlich eine Endocrocin-Synthese entwickelt, die sich zur ^{14}C -Markierung an C-9 sowie an der Carboxylgruppe eignet⁹⁾.

Herrn M. Küpper danken wir für die Aufnahme der Massenspektren. Die Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

LITERATUR

- 1) Mutterkorn-Farbstoffe, 20. Mitteilung. - 19. Mitteil.: B. Franck, Angew. Chem. 81, 269 (1969); Angew. Chem., internat. Edit. 8, 251 (1969).

- 2) S. Gatenbeck, Acta chem. scand. 12, 1211 (1958); J. H. Richards und J. B. Hendrickson: The Biosynthesis of Steroids, Terpenes and Acetogenins. W. A. Benjamin, Inc., New York 1964, S. 152.
- 3) B. Franck, F. Hüper, D. Gröger und D. Erge, Chem. Ber. 101, 1954 (1968); D. Gröger, D. Erge, B. Franck, U. Ohnsorge, H. Flasch und F. Hüper, Chem. Ber. 101, 1970 (1968).
- 4) T. Money, Nature (London) 199, 592 (1963); R. Thomas in "Biogenesis of Antibiotic Substances", Herausg. Z. Vánek und Z. Hošťálek, Academic Press, New York, N. Y., 1965, S. 155.
- 5) B. Franck, V. Radtke und U. Zeidler, Angew. Chem. 79, 935 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 952 (1967).
- 6) Aus [$1-^{14}\text{C}$]-3,5-Dimethoxybenzoesäure in Anlehnung an beschriebene Verfahren dargestellt: P. Fritsch, Liebigs Ann. Chem. 296, 344 (1897); H. Brockmann, F. Kluge und H. Muxfeldt, Chem. Ber. 90, 2307 (1957).
- 7) B. S. Joshi, S. Ramanathan und K. Venkataraman, Tetrahedron Letters 1962, 951.
- 8) B. Franck und T. Reschke, Chem. Ber. 93, 347 (1960).
- 9) W. Steglich und W. Reiniger, Chem. Commun. (London) 1970, 178.