

Synthetische Anthracyclinone, XVIII<sup>1)</sup>**Synthese des 13-Desoxo-6-desoxydaunomycinons und des  $\beta_1$ -Citromycinons**

Karsten Krohn

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Braunschweig,  
Schleinitzstraße, D-3300 Braunschweig

Eingegangen am 16. März 1981

Der 8-*O*-Methylether **5b** des Chrysophanols wird über eine regioselektive Dienreaktion von Juglon (**2**) mit 3-Methyl-1-trimethylsiloxy-1,3-butadien (**3**), Methylierung des Addukts **4a**, Spaltung des Trimethylsilyl ethers **4c** und Pyridinium-chlorochromat-(PCC)-Oxidation von **4d** zu **5b** erhalten. Ein Substituent an C-2 kann durch Hydroxymethylierung von **5b** zu **6a** gefolgt von Kettenverlängerung zum Keton **8a** eingeführt werden. Das geschützte Monobromid **8f** wird durch Behandlung mit Magnesium zu **9a** cyclisiert und stereoselektiv an C-10 zum Naturstoff **9b** hydroxyliert. Das *trans*-7,8-Diol **13c** ist über Epoxidierung des Olefins **12**, Öffnung des Epoxids **13a** mit Natriumacetat und Verseifung von **13b** zugänglich.

**Synthetic Anthracyclonones, XVIII<sup>1)</sup>. – Synthesis of 13-Deoxo-6-deoxydaunomycinone and  $\beta_1$ -Citromycinone**

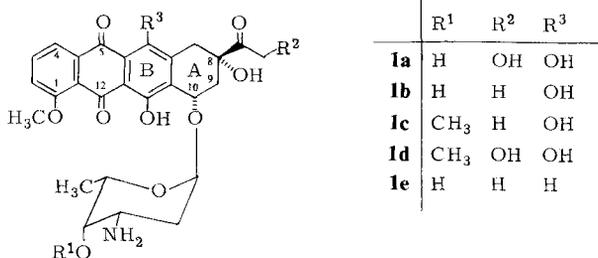
8-*O*-Methylchrysophanol **5b** is obtained *via* regioselective diene reaction of juglone (**2**) and 3-methyl-1-trimethylsiloxy-1,3-butadiene (**3**), methylation of the adduct **4a**, cleavage of the trimethylsilyl ether **4c**, and pyridinium chlorochromate (PCC) oxidation of **4d** to **5b**. A substituent at C-2 can be introduced by hydroxymethylation of **5b** to **6a** and chain elongation to yield the ketone **8a**. The protected monobromide **8f** cyclises by treatment with magnesium to **9a** which is stereoselectively hydroxylated at C-10 to give the natural product **9b**. The *trans*-7,8-diole **13c** is available by epoxidation of the olefine **12**, opening of the epoxide **13a** with sodium acetate, and saponification of **13b**.

Die Anthracyclin-Antibiotika Adriamycin (Doxorubin) (**1a**) und Daunorubicin (**1b**) haben als Antitumormittel in den letzten Jahren zunehmende Verbreitung gefunden<sup>2)</sup>. Der bemerkenswerten Selektivität gegen neoplastische Zellen stehen jedoch schwerwiegende Nebenwirkungen wie Knochenmarksdepressionen und Cardiotoxizität gegenüber<sup>3)</sup>. Zahlreiche Arbeitsgruppen beschäftigen sich deshalb mit strukturellen Abwandlungen der Naturstoffe mit dem Ziel, weniger toxische Verbindungen mit ähnlichem Wirkungsspektrum zu erhalten. Erste Erfolge zeichnen sich mit der Synthese der 4-*O*-Methylether **1c** und **1d**<sup>4)</sup> und den nicht mutagenen *N,N*-Dialkylverbindungen ab<sup>5)</sup>.

Eine andere Arbeitsrichtung zielt auf die Isolierung neuer Naturstoffe ab, wobei den Anthracyclinen mit dem Chromophor des 1,8-Dihydroxy-9,10-anthrachinons in jüngster Zeit besondere Aufmerksamkeit gewidmet wird. So weisen das Aklacinomycin **A**<sup>6)</sup>

Liebigs Ann. Chem. 1981

(mit Aklavinon als Aglycon) und das 6-Desoxydaunorubicin\*) (**1e**)<sup>7)</sup> besonders hohe Antitumor-Aktivität auf. Dem neuen Trend folgend hat sich auch das Interesse der präparativen Chemie den 6-Desoxyanthracyclinen zugewandt. Die meisten Lösungen, die für die Synthese der Rhodomycinone<sup>8,9)</sup> und Daunorubicinone<sup>10)</sup> gefunden wurden, lassen sich jedoch nicht ohne weiteres auf die Herstellung der entsprechenden 6-Desoxyverbindungen übertragen.



Einen Zugang zum tetracyclischen Grundgerüst der 6-Desoxyanthracycline ohne die Substituenten des Ringes A fanden kürzlich *Gerson et al.*<sup>11)</sup> sowie die Arbeitsgruppe um *Rapoport*<sup>12)</sup>. Der Schlüsselschritt war in beiden Arbeiten eine Diels-Alder-Reaktion von Juglon oder Juglonderivaten mit einem aus dem *Hagemann*-Ester bereiteten Vinylketenacetal.

Bei unseren Anthracyclin-Synthesen hatten wir gut zugängliche Anthrachinone als Ausgangsmaterialien verwendet, die durch Alkylierung und Ringschluß in die Tetracycline umgewandelt wurden<sup>9)</sup>. Voraussetzung für die Anknüpfung der Seitenketten oder die intramolekulare Cyclisierung war die Anwesenheit der *beiden p*-ständigen Hydroxygruppen im Anthrachinon. Das Problem bei der Synthese der 6-Desoxyanthracycline nach diesem Schema war nun gerade das Fehlen einer Hydroxygruppe. Das als Startmaterial verwendete Anthrachinon mußte also von vornherein einen Substituenten an C-3 tragen, der in einem späteren Schritt nach geeigneter Aktivierung mit in den Ringschluß einbezogen werden sollte.

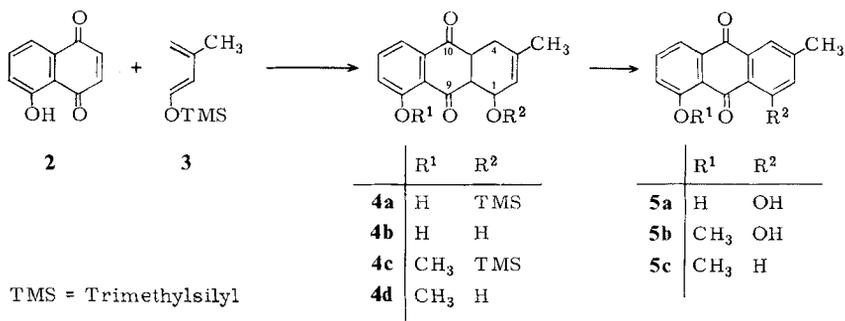
### 13-Desoxy-6-desoxydaunomycinon

Der 8-*O*-Methylether **5b** des Chrysophanols (**5a**) erfüllte die oben an das Startmaterial gestellten Anforderungen in idealer Weise. Die erste Aufgabe zur Verwirklichung der geplanten Anthracyclin-Synthesen war also eine ergiebige regioselective Synthese des partiell geschützten Chrysophanols **5b**<sup>13,14)</sup>.

Die Diels-Alder-Reaktion von Juglon (**2**)<sup>15)</sup> mit dem bereits früher beschriebenen<sup>16)</sup> und aus industriell verfügbarem 3-Methyl-2-butenal nach einer verbesserten Vorschrift gut erhältlichen 3-Methyl-1-trimethylsiloxy-1,3-butadien (**3**) lieferte in Analogie zu ähnlichen Beispielen<sup>13,17,18)</sup> nur ein Addukt **4a**. Aus vorangegangenen Untersuchungen<sup>19)</sup> war bei analogen Strukturen die große Neigung des allylischen Substituenten zur

\*) Die Bezifferung der Anthracycline erfolgt hier nicht mehr nach den bisher üblichen Regeln von *Brockmann* (siehe Lit.<sup>7,23)</sup>). Es wird vielmehr vorgeschlagen, alle Naphthacenchinon-Abkömmlinge einschließlich der natürlichen Anthracycline *einheitlich* nach den IUPAC-Regeln (Formel **1**) zu benennen.

Eliminierung bekannt. Eine Möglichkeit zur Erhaltung der Sauerstofffunktion an dieser Position (C-1) sahen wir in der raschen Oxidation des Allylkohols zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton gefolgt von Enolisierung und weiterer Oxidation zum Chinon. Mit 0.01 N Salzsäure ließ sich der Trimethylsilylether nahezu quantitativ zum Allylkohol **4b** spalten und mit Pyridinium-chlorochromat (PCC)<sup>20</sup> in Dichlormethan in 76proz. Ausbeute zum Chrysofanol (**5a**) oxidieren. Damit war gleichzeitig ein chemischer Beweis für die Stellung der Substituenten im Addukt **4a** erbracht.



Von besonderem Wert für unsere Synthesepläne war jedoch die Möglichkeit, die freie Phenolgruppe des Primäraddukts **4a** durch Methylierung zu schützen. Der Methylether **4c** wurde ohne weitere Reinigung zum Allylkohol **4d** gespalten, der nach PCC-Oxidation den 8-O-Methylether **5b** lieferte. Die Gesamtausbeute an **5b** ausgehend von Juglon (**2**) verringerte sich durch den Methylierungsschritt auf 57%, da sich die Bildung des Eliminierungsprodukts **5c** nicht vollständig vermeiden ließ.

Am Methylether **5b** konnte nun die Seitenkette in *o*-Stellung zur freien Phenolgruppe (C-2) angeknüpft werden. Dabei wurde wieder auf ein bei analogen Beispielen<sup>9</sup> bewährtes Verfahren zurückgegriffen, das in fünf einfachen Schritten zum gewünschten Ziel führte. Der erste Schritt war die Hydroxymethylierung der Leukoform des Anthrachinons **5b** mit Formaldehyd bei 0–5 °C zum Benzylalkohol **6a** (83%). Die Überführung in das Chlorid **6b** gelang rasch und quantitativ durch Behandlung mit Thionylchlorid in Dichlormethan. Zur Kettenverlängerung wurde das Natriumsalz des 3-Oxovaleriansäure-ethylesters mit dem „Benzylchlorid“ **6b** zum Alkylierungsprodukt **7a** umgesetzt. Der Ester **7a** wurde zur Säure **7b** verseift und bei 160 °C (20 min) zum Keton **8a** decarboxyliert. Die Gesamtausbeute an **8a** ausgehend von **6a** betrug über vier Stufen in mehrfach reproduzierten Ansätzen 91–93%.

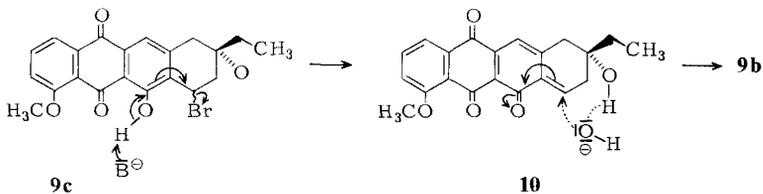
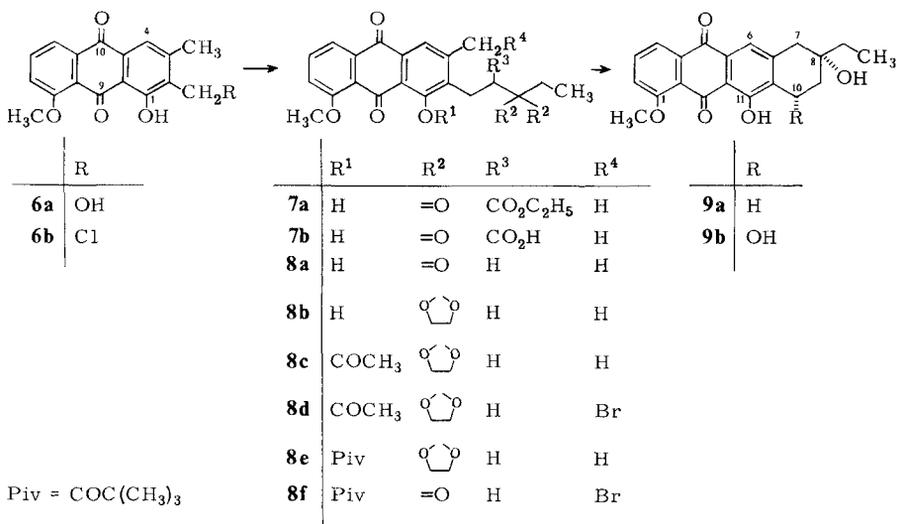
Die anschließend geplante selektive Funktionalisierung der Methylgruppe stellte den kritischen Schritt der gesamten Synthese dar. Als Reaktionstyp war die radikalische Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid vorgesehen, die erfahrungsgemäß recht gut über sterische Faktoren zu lenken ist. Um die Bromierung in  $\alpha$ -Stellung zur Ketogruppe zu vermeiden, wurde zunächst das Acetal **8b** bereitet und dann die chelierte Phenolgruppe mit Acetanhydrid/4-(Dimethylamino)pyridin<sup>21</sup>) zu **8c** acetyliert. Durch die Acylierung wurde nicht nur die benachbarte Methylgruppe sterisch abgeschirmt, sondern auch die sonst eintretende Kernbromierung in *p*-Stellung zur freien Phenolgruppe vermieden. Die lichtinduzierte Bromierung von **8c** lieferte in der Tat das gesuchte Monobromid **8d**

als Hauptprodukt, doch konnte die Ausbeute nicht über 40% gesteigert werden. Es lag nun nahe, die konkurrierende benzyliche Methylengruppe durch die Überführung von **8b** in das Pivaloat **8e** noch stärker abzuschirmen. Die außergewöhnlich starke Behinderung der Seitenkette ließ sich auch in den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren verfolgen. Während die Signale für die Methylenprotonen der Seitenkette im Phenol **8b** noch als zwei gut aufgespaltene Triplets erschienen, waren in den Spektren von **8c** und **8e** nur noch breite Signalberge für diese Protonen zu beobachten.

Die Erwartungen bei der Bromierung des Pivaloats **8e** wurden nicht enttäuscht und das gut kristallisierende Monobromid **8f** konnte nach Ketalspaltung des Rohprodukts in 70proz. Ausbeute isoliert werden.

Für die Cyclisierung zum Anthracyclon **9a** wurde **8f** mit Lithium, Zink und Magnesium unter verschiedenen Bedingungen behandelt. Die besten Ausbeuten (63%) erhielt man mit Magnesium (in trockenem Tetrahydrofuran), das zuvor durch Behandlung mit 1,2-Dibromethan aktiviert worden war.

Zur Überführung in natürliche Anthracyclinone mußte **9a** an C-10 zu 13-Desoxydaunomycinon (**9b**)<sup>7)</sup> oder an C-7 zu  $\beta_1$ -Citromycinon (**13c**)<sup>22,23)</sup> hydroxyliert werden. An analogen Beispielen, die allerdings an C-7 und C-6 noch Substituenten trugen, hatten wir die stereoselektive Einführung einer Hydroxygruppe an C-10 schon untersucht<sup>9)</sup>. Die lichtinduzierte Bromierung von **9a** mit elementarem Brom lieferte ein labiles Produktgemisch, das ohne weitere Reinigung mit 0.5 N Natronlauge behandelt



wurde. Neben geringen Mengen (22%) des unpolaren Naphthacenchinons **11** konnte als einziges polares Produkt nur das *cis*-8,10-Diol **9b** (62%) isoliert werden. Die ausschließliche Bildung eines *cis*-Diols beim Austausch des Broms kann im Einklang mit analogen Beispielen<sup>24)</sup> am besten mit einem Eliminierungs-Additionsmechanismus verstanden werden. Nach dieser Vorstellung erfolgt die Addition des Hydroxidians an das intermediäre Chinonmethid **10** durch den Nachbargruppeneneffekt der axialen Hydroxygruppe an C-8 von der Unterseite des Moleküls.

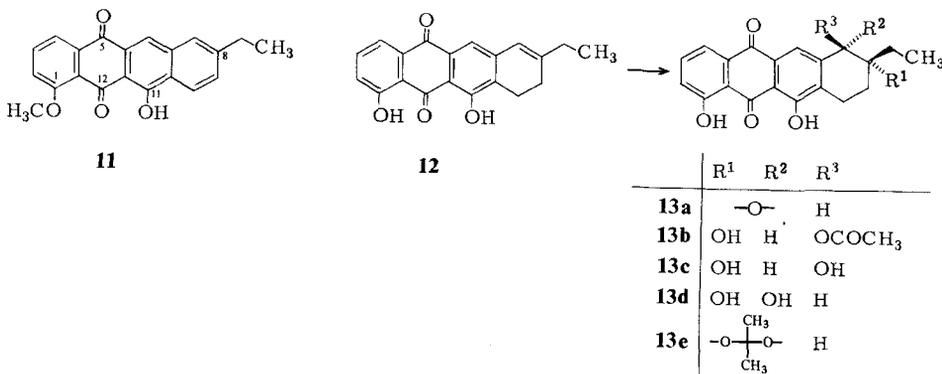
Die Struktur des Nebenprodukts **11** ließ sich durch Vergleich mit dem Aromatisierungsprodukt absichern, das sich bei der Umsetzung von **9a** mit konzentrierter Schwefelsäure bildete.

Das Syntheseprodukt **9b** stimmte in allen entscheidenden spektroskopischen und chromatographischen Eigenschaften mit einer authentischen Probe des Naturstoffs überein<sup>25)</sup>. Die *cis*-Anordnung der Hydroxygruppen ging zweifelsfrei aus dem Fehlen einer *trans*-diaxialen Kopplung von 9a-H mit dem Proton an C-10 im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum hervor.

### $\beta_1$ -Citromycinon

Aus dem Kulturmedium des Streptomyces-Stammes ETH 9386 hat *Waehnel*<sup>22)</sup> in geringen Mengen ein gelbes, „Citromycinon“ genanntes Anthracyclinon isoliert, dem *Niemeyer*<sup>23)</sup> die Struktur **13c** zuordnete und zur Unterscheidung von anderen Citromycinonen den Namen  $\beta_1$ -Citromycinon gab.

Ausgehend vom Cyclisierungsprodukt **9a** haben wir jetzt das *trans*-7,8-Diol **13c** in Form des Racemats synthetisiert. Bei der Behandlung des Alkohols **9a** mit überschüssigem Aluminiumchlorid wurde neben der Eliminierung der tertiären Hydroxygruppe gleichzeitig der Methylether gespalten. Das in 92proz. Ausbeute isolierte Olefin **12** ließ sich mit *m*-Chlorperbenzoesäure zum Epoxid **13a** (81%) umsetzen und durch Erhitzen mit Natriumacetat in Eisessig zum Monoacetat **13b** öffnen. Nach Verseifung mit 0.5 N Natronlauge erhielt man das gesuchte *trans*-Diol **13c**.



Die <sup>1</sup>H-NMR-Daten sowohl des Acetats **13b** als auch des Diols **13c** waren für eine eindeutige Charakterisierung als *trans*-Diol jedoch nicht ausreichend. Der Beweis für die Konstitution **13c** konnte an dieser Stelle der Untersuchungen jedoch durch einen in

geringer Menge (4%) isolierten unpolareren Begleitstoff **13d** erbracht werden. Das *cis*-Diol **13d** wurde in Gegenwart von Säuren beim Lösen in Aceton im Gegensatz zu **13c** rasch in ein Acetonid **13e** übergeführt und war zudem chromatographisch identisch mit einem Produkt der Osmiumtetroxid-Behandlung des Olefins **12**. Damit war die Stereochemie unseres Syntheseprodukts eindeutig sichergestellt. Obwohl keine Abweichungen zu den bekannten Daten der IR-, UV-<sup>22</sup> und Massenspektren<sup>23</sup>) erkennbar waren, konnte die Identität von **13c** mit dem Naturstoff in Bezug auf die sterische Anordnung an C-7 und C-8 aus Mangel an natürlichem Vergleichsmaterial noch nicht endgültig sichergestellt werden. Es scheint jedoch nicht ausgeschlossen zu sein, daß  $\beta_1$ -Citromycinon als Begleitstoff bei der fermentativen Gewinnung der Aklacinomycine<sup>6)</sup> erneut aufgefunden wird.

Mit der hier vorgestellten neuen Methode für 6-Desoxyanthracyclinone sind auch die Synthesen für Aklavinon (Methoxycarbonylgruppe an C-7) und 6-Desoxydaunorubicin (Acetylseitenkette) in greifbarer Nähe gerückt.

Ich danke der *Bayer AG*, der *BASF* und der *Hoechst AG* für Chemikalienspenden und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für finanzielle Unterstützung.

## Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Apparat der Fa. Elektrothermal. – UV-Spektren (in Methanol): Zeiss Spektralphotometer DMR 10. – IR-Spektren (als KBr-Presslinge): Perkin-Elmer-Gerät 297. – <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (in CDCl<sub>3</sub>, Tetramethylsilan als innerer Standard): Bruker WH 270 (270 MHz). – Massenspektren: Varian-MAT-Gerät CH 7 (70 eV). – Schichtchromatographie: 1 mm Kieselgel 60 (Schleicher & Schüll). Die charakteristischen Carbonylbanden in den IR-Spektren der substituierten Anthrachinone erschienen für chelierte Chinone zwischen 1620–1630 cm<sup>-1</sup> und für nicht chelierte zwischen 1662–1673 cm<sup>-1</sup>.

*1,4,4a,9a-Tetrahydro-1,8-dihydroxy-3-methyl-9,10-anthrachinon (4b)*: Eine Lösung von 0.87 g (5.0 mmol) Juglon (**2**) in 3 ml Dichlormethan wurde mit 0.94 g (6.0 mmol) 3-Methyl-1-trimethylsilyloxy-1,3-butadien (**3**)<sup>16)</sup> versetzt. Nach 12 h wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft (20°C) und der Rückstand in einer Mischung aus 5 ml Methanol und 0.5 ml 1 N HCl gelöst. Nach 1 h bei 0°C hatten sich 1.10 g (85%) Tetrahydrochrysophanol (**4b**) abgeschieden; Schmp. 145–148°C (Zers.). – IR: 3500 (OH), 1697 (C=O), 1641 (C=O, cheliert), 1603, 1580 cm<sup>-1</sup> (Aromat). – UV:  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 228 (4.33), 346 nm (3.69). – <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  = 1.80 (s; 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.14 (dd,  $J_{\text{gem}}$  = 18.4,  $J_{4,4a}$  = 8.0 Hz; 1 H, 4-H), 2.96 (breites d,  $J_{\text{gem}}$  = 18.4 Hz; 1 H, 4-H), 3.33 (dd,  $J$  = 3.8,  $J$  = 5.7 Hz; 1 H, 9a-H), 3.40 (ddd,  $J$  = 2.3,  $J$  = 5.7,  $J$  = 8.0 Hz; 1 H, 4a-H), 4.49 (breites q; 1 H, 1-H), 5.47 (mc; 1 H, Olefin-H), 7.24 (dd,  $J_{5,7}$  = 1.2,  $J_{6,7}$  = 8.4 Hz; 1 H, 7-H), 7.52 (dd,  $J_{5,6}$  = 7.6,  $J_{5,7}$  = 12.0 Hz; 1 H, 5-H), 7.64 (dd,  $J_{5,6}$  = 7.6,  $J_{6,7}$  = 8.4 Hz; 1 H, 6-H), 12.10 (s; 1 H, OH).  
C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> (258.3) Ber. C 69.76 H 5.46 Gef. C 69.77 H 5.63

*3-Methyl-1-trimethylsilyloxy-1,3-butadien (3)*<sup>16)</sup>: Eine Lösung von 42.0 g (0.50 mol) 3-Methyl-2-butanal in 200 ml Benzol wurde zu einer Suspension von 1 g wasserfreiem Zinkchlorid in 65.0 g (0.65 mol) Triethylamin gegossen. Unter Rühren und Kühlung (10°C) wurde das Gemisch innerhalb von einer Stunde mit 65.0 g (0.6 mol) Trimethylsilylchlorid versetzt. Nach 18 h bei Raumtemp. versetzte man die Lösung mit 500 ml trockenem Ether, saugte das Triethylamin-hydrochlorid scharf ab und engte das Filtrat i. Vak. bei 30°C auf ca. 80 ml ein. Der Rückstand wurde mit 200 ml Petrolether versetzt, erneut filtriert und i. Vak. destilliert. Ausb. 55.0 g **3** (71%); Siedebereich 47–52°C (13 Torr).

**1,4,4a,9a-Tetrahydro-1-hydroxy-8-methoxy-3-methyl-9,10-anthrachinon (4d):** Eine Lösung von 7.00 g (40.0 mmol) Juglon (**2**) und 7.50 g (48.0 mmol) 3-Methyl-1-trimethylsilyloxy-1,3-butadien (**3**) in 150 ml Dichlormethan wurde 12 h bei Raumtemp. stehengelassen, dann das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft und der Rückstand in 100 ml Methyljodid aufgenommen. Unter portionsweiser Zugabe von insgesamt 20 g frisch vorbereitetem Silberoxid wurde die Mischung 4 d kräftig gerührt (DC-Kontrolle), dann filtriert, i. Vak. eingengt und unter Eiskühlung mit 50 ml Methanol und 5 ml 0.1 N HCl versetzt. Nach 3 h bei 0°C hatten sich 8.38 g (77%) des Monomethylethers **4d** abgeschieden. – IR: 3455 (OH), 1708 (C=O), 1656 (C=O, cheliert), 1580  $\text{cm}^{-1}$  (Aromat). – UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 226 (4.34), 255 (4.11), 281 sh (3.82), 415 nm (3.76). – <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  = 1.72 (s; 3H, CH<sub>3</sub>), 2.14 (dd,  $J_{\text{gem}}$  = 18.2,  $J_{4,4a}$  = 6.6 Hz; 1H, 4-H), 2.48 (dd,  $J_{\text{gem}}$  = 18.2,  $J_{4',4a}$  = 7.0 Hz; 1H, 4'-H), 3.08 (d,  $J_{1,\text{OH}}$  = 8.8 Hz; 1H, OH), 3.34 (sext; 1H, 4a-H), 3.45 (t,  $J_{4a,9a}$  =  $J_{1,9a}$  = 4.9 Hz; 1H, 9a-H), 3.96 (s; 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.41 (mc; 1H, 1-H), 5.66 (mc; 1H, 2-H), 7.25 (mc; 1H, 7-H), 7.66 (mc; 2H, 5-, 6-H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$  (272.3) Ber. C 70.54 H 5.89 Gef. C 70.58 H 5.93

**1,8-Dihydroxy-3-methyl-9,10-anthrachinon (Chrysophanol) (5a):** Eine Lösung von 1.00 g (3.90 mmol) Allylalkohol **4b** in 100 ml absolutem Dichlormethan wurde portionsweise mit 2.15 g (10.0 mmol) Pyridinium-chlorochromat (PCC)<sup>20</sup> versetzt und 4 h kräftig gerührt (DC-Kontrolle). Nach Zugabe von ca. 5 g Magnesiumsulfat wurde die Mischung filtriert und zur Abtrennung polarer Stoffe über eine kurze Kieselgelssäure (2 × 20 cm; Dichlormethan) filtriert. Man dampfte das Lösungsmittel i. Vak. ab und kristallisierte den Rückstand aus wenig Petrolether. Ausb. 0.76 g (76%); Schmp. 193°C, Lit.<sup>26</sup> Schmp. 196°C. – <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  = 2.49 (s; 3H, CH<sub>3</sub>), 7.12 (d,  $J_{2,4}$  = 1.0 Hz; 1H, 2-H), 7.30 (dd,  $J_{5,6}$  = 1.0,  $J_{6,7}$  = 8.4 Hz; 1H, 7-H), 7.67 (d,  $J_{2,4}$  = 1.0 Hz; 1H, 4-H), 7.68 (dd,  $J_{5,6}$  = 7.6,  $J_{6,7}$  = 8.4 Hz; 1H, 6-H), 7.85 (dd,  $J_{5,6}$  = 7.6,  $J_{5,7}$  = 1.0 Hz; 1H, 5-H), 12.01 (s; 1H, OH), 12.12 (s; 1H, OH).

**1-Hydroxy-8-methoxy-3-methyl-9,10-anthrachinon (5b):** Analog der Oxidation von **4b** zu **5a** (siehe oben) erhielt man aus 8.00 g (22.0 mmol) **4d** 5.92 g (74%) des Methylethers **5b** mit Schmp. 196–197°C (Ether). – UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 254 (4.34), 280 sh (4.05), 412 nm (3.92). – <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  = 2.42 (s; 3H, CH<sub>3</sub>), 4.04 (s; 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.08 (mc; 1H, 2-H), 7.36 (dd;  $J_{5,7}$  = 1.0,  $J_{6,7}$  = 8.4 Hz; 1H, 7-H), 7.58 (mc; 1H, 4-H), 7.73 (dd,  $J_{5,6}$  = 7.6,  $J_{6,7}$  = 8.4 Hz; 1H, 6-H), 7.96 (dd,  $J_{5,7}$  = 1.0,  $J_{5,6}$  = 7.6 Hz; 1H, 5-H), 12.92 (s; 1H, OH). – MS (180°C):  $m/e$  = 269 ( $\text{M}^{\oplus} + 1$ , 17%), 268 ( $\text{M}^{\oplus}$ , 100), 252 (17), 251 (18), 250 (57), 239 (21), 237 (11), 223 (27), 222 (86), 194 (27), 181 (17), 166 (13), 165 (25), 153 (13), 139 (11), 115 (11).

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_4$  (268.3) Ber. C 71.64 H 4.51 Gef. C 71.70 H 4.50

**1-Methoxy-6-methyl-9,10-anthrachinon (5c):** Die nach der Säurebehandlung des Trimethylsilylethers **4c** (siehe unter **4d**) erhaltene Mutterlauge wurde mit 100 ml Wasser versetzt und zweimal mit je 50 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, i. Vak. zur Trockne eingedampft, in 50 ml absolutem Dichlormethan gelöst und wie unter **5a** beschrieben mit 2.00 g PCC oxidiert. Ausb. 0.71 g (7%) des Methylethers **5c** mit Schmp. 128–130°C. – IR: 1655 (Chinon), 1600, 1575  $\text{cm}^{-1}$  (Aromat). – UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 256 (4.58), 377 nm (3.76). – <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  = 2.50 (s; 3H, CH<sub>3</sub>), 4.03 (s; 3H, CH<sub>3</sub>), 7.30 (dd,  $J_{2,3}$  = 8.3,  $J_{2,4}$  = 1.2 Hz; 1H, 2-H), 7.54 (dd,  $J_{5,7}$  = 1.5,  $J_{7,8}$  = 8.0 Hz; 1H, 7-H), 7.67 (dd,  $J_{2,3}$  = 8.3,  $J_{3,4}$  = 7.6 Hz; 1H, 3-H), 7.93 (dd,  $J_{2,4}$  = 1.2,  $J_{3,4}$  = 7.6 Hz; 1H, 4-H), 7.98 (d,  $J_{5,7}$  = 1.5 Hz; 1H, 5-H), 8.13 (d,  $J_{7,8}$  = 8.0 Hz; 1H, 8-H); Bezifferung abweichend von **5a**, **b**!).

**1-Hydroxy-2-hydroxymethyl-8-methoxy-3-methyl-9,10-anthrachinon (6a):** Eine Lösung von 4.02 g (15.0 mmol) Monophenol **5b** in 700 ml Methanol wurde unter Stickstoff mit 60 ml 1 N NaOH versetzt und mit einer Lösung von 4.0 g Natriumdithionit in 50 ml Wasser bis zum Farbumschlag von Violettrot nach Braungelb titriert. Durch Kühlung mit Eis wurde die Innentempera-

tur auf 5 °C herabgesetzt und es wurden 15 ml 37proz. Formaldehyd hinzugegeben. Nach 1 h (DC-Kontrolle) goß man die Lösung langsam (10 min) unter starkem Rühren auf 2 l Eis/Wasser, dem 5 ml 30proz. Wasserstoffperoxid zugesetzt waren. Nach 30 min wurde das Gemisch mit 6 N HCl angesäuert und dreimal mit je 500 ml Dichlormethan extrahiert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels kristallisierten aus wenig Dichlormethan 3.71 g (83%) **6a** mit Schmp. 195 °C (Zers.). – IR: 3550 (OH), 3490 (OH), 1662 (Chinon), 1628 (Chinon, cheliert), 1582 cm<sup>-1</sup> (Aromat). – UV: λ<sub>max</sub> (lg ε) = 227 (4.52), 256 (4.38), 417 (4.02). – <sup>1</sup>H-NMR: δ = 2.51 (s; 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.59 (t, J = 5.8 Hz; 1 H, OH), 4.84 (d, J = 5.8 Hz; 2 H, CH<sub>2</sub>OH), 7.37 (dd, J<sub>5,7</sub> = 1.2, J<sub>6,7</sub> = 8.4 Hz; 1 H, 7-H), 7.74 (dd, J<sub>5,6</sub> = 7.6, J<sub>6,7</sub> = 8.4 Hz; 1 H, 6-H), 7.60 (s; 1 H, 4-H), 7.95 (dd, J<sub>5,6</sub> = 7.6, J<sub>5,7</sub> = 1.2 Hz; 1 H, 5-H), 13.54 (s; 1 H, OH).

C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub> (298.3) Ber. C 68.45 H 4.73 Gef. C 68.10 H 4.49

**2-Chlormethyl-1-hydroxy-8-methoxy-3-methyl-9,10-anthrachinon (6b)**: Eine Suspension von 4.00 g (13.4 mmol) **6a** in 100 ml Dichlormethan wurde mit 5 ml Thionylchlorid versetzt und 1 h gerührt (DC-Kontrolle). Das Lösungsmittel und überschüssiges Thionylchlorid wurden i. Vak. abgedampft und der Rückstand mit Petrolether gewaschen. Ausb. 4.24 g (quantitativ); Schmp. 235 °C. – IR: 3420 (OH), 1670 (Chinon), 1628 (Chinon, cheliert), 1582 cm<sup>-1</sup> (Aromat). – UV: λ<sub>max</sub> (lg ε) = 226 (4.45), 255 (4.23), 281 sh (3.93), 415 nm (3.87). – <sup>1</sup>H-NMR: δ = 2.55 (s; 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.06 (s; 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.79 (s; 2 H, CH<sub>2</sub>Cl), 7.37 (dd, J<sub>5,7</sub> = 1.2, J<sub>6,7</sub> = 8.4; 1 H, 7-H), 7.73 (dd, J<sub>5,6</sub> = 7.6, J<sub>6,7</sub> = 8.4 Hz; 1 H, 6-H), 7.62 (s; 1 H, 4-H), 7.95 (dd, J<sub>5,6</sub> = 7.6, J<sub>5,7</sub> = 1.2 Hz; 1 H, 5-H), 13.54 (s; 1 H, OH).

C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>4</sub> (316.8) Ber. C 64.46 H 4.14 Cl 11.19 Gef. C 64.31 H 4.13 Cl 11.30

**2-[(9,10-Dihydro-1-hydroxy-8-methoxy-3-methyl-9,10-dioxo-2-anthryl)methyl]-3-oxovaleriansäure-ethylester (7a)**: Eine Lösung von 3.17 g (10.0 mmol) **6b** in 250 ml trockenem Dimethylformamid wurde bei Raumtemp. innerhalb von 30 min zu einer Lösung von 3.96 g (30.0 mmol) 3-Oxovaleriansäure-ethylester in 150 ml 0.2 N ethanolscher Natriumethanolat-Lösung getropft. Nach 1 h goß man auf eiskalte verd. Salzsäure, extrahierte dreimal mit je 300 ml Diethylether und wusch die organische Phase zweimal mit je 500 ml Wasser. Nach dem Trocknen (Magnesiumsulfat) und Eindampfen der Lösung i. Vak. kristallisierten aus wenig Petrolether 4.11 g (97%) des Esters **7a** mit Schmp. 130 °C. – IR: 3450 (OH), 1735 (Ester), 1710 (C=O), 1663 (Chinon), 1623 (Chinon, cheliert), 1582 cm<sup>-1</sup> (Aromat). – UV: λ<sub>max</sub> (lg ε) = 228 (4.41), 259 (4.40), 417 (4.02). – MS (160 °C): m/e = 424 (M<sup>⊕</sup>, 12%), 379 (15), 378 (26), 368 (25), 367 (20), 323 (10), 322 (42), 321 (91), 307 (11), 295 (16), 294 (26), 293 (30), 282 (27), 281 (34), 280 (19), 279 (13), 278 (11).

C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub> (424.5) Ber. C 67.91 H 5.70 Gef. C 67.96 H 5.66

**1-Hydroxy-8-methoxy-3-methyl-2-(3-oxopentyl)-9,10-anthrachinon (8a)**: Eine Suspension von 4.00 g (9.42 mmol) Ester **7a** in 100 ml Ethanol wurde mit 300 ml 1 N NaOH versetzt und bis zur vollständigen Verseifung (ca. 4 h, DC-Kontrolle) gerührt. Man säuerte mit konz. Salzsäure an und extrahierte die Suspension dreimal mit je 200 ml Essigester. Die organische Phase wurde i. Vak. zur Trockene eingedampft und die Carbonsäure **8b** 20 min auf 160 °C erhitzt. Aus Dichlormethan/Petrolether kristallisierten 3.18 g (96%) des Ketons **8a** mit Schmp. 155–156 °C. – IR: 3410 (OH), 1709 (C=O), 1670 (Chinon), 1627 (Chinon, cheliert), 1586 cm<sup>-1</sup> (Aromat). – UV: siehe **7a**. – <sup>1</sup>H-NMR: δ = 1.06 (t, J = 7.3 Hz; 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.43 (s; 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.47 (q, J = 7.3 Hz; 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.70 (t, J = 7.7 Hz; 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.02 (t, J = 7.7 Hz; 2 H, CH<sub>2</sub>), 4.06 (s; 3 H, OCH<sub>3</sub>), 7.34 (dd, J<sub>5,7</sub> = 1.0, J<sub>6,7</sub> = 8.4 Hz; 1 H, 7-H), 7.57 (s; 1 H, 4-H), 7.72 (dd, J<sub>5,6</sub> = 7.6, J<sub>6,7</sub> = 8.4 Hz; 1 H, 6-H), 7.95 (dd, J<sub>5,7</sub> = 1.0, J<sub>5,6</sub> = 7.6 Hz; 1 H, 5-H), 13.47 (s; 1 H, OH). – MS (215 °C): m/e = 353 (M<sup>⊕</sup> + 1, 4%), 352 (17), 334 (9), 297 (30), 296 (38), 295 (100), 282 (23), 281 (24), 279 (11), 268 (13), 264 (11), 222 (12), 165 (12), 152 (11), 149 (12).

C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> (352.4) Ber. C 71.58 H 5.72 Gef. C 71.12 H 5.76

*2-(3,3-Ethylendioxypropyl)-1-hydroxy-8-methoxy-3-methyl-9,10-anthracinon (8b)*: Eine Suspension von 3.52 g (10.0 mmol) **8a** in 150 ml Benzol wurde mit 3 ml Ethylenglycol, 6 ml Trime-thoxyorthoformiat und 40 mg *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Die Mischung wurde auf 50 °C erwärmt und der Ameisensäure-methylester im schwachen Vakuum ständig entfernt. Jeweils nach einer Stunde wurden nochmals 20 mg *p*-Toluolsulfonsäure zugesetzt. Nach 5 h war die Umsetzung beendet (DC-Kontrolle); man wusch die Lösung mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dampfte das Lösungsmittel i. Vak. ab. Ausb. 3.80 g (96%); Schmp. 154–155 °C. – IR: 3440 (OH), 1663 (Chinon), 1624 (Chinon, cheliert), 1582 cm<sup>-1</sup> (Aromat). – UV: siehe **7a**. – <sup>1</sup>H-NMR: δ = 0.99 (t, *J* = 7.4 Hz; 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.77 (q, *J* = 7.4 Hz; 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.84 (mc; 2H, CH<sub>2</sub>), 2.44 (s; 3H, CH<sub>3</sub>), 2.84 (mc; 2H, CH<sub>2</sub>), 4.02 (mc; 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.07 (s; 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.35 (dd, *J*<sub>6,7</sub> = 8.4, *J*<sub>5,7</sub> = 1.0 Hz; 1H, 7-H), 7.59 (s; 1H, 4-H), 7.72 (dd, *J*<sub>5,6</sub> = 7.6, *J*<sub>6,7</sub> = 8.4 Hz; 1H, 6-H), 7.96 (dd, *J*<sub>5,6</sub> = 7.6, *J*<sub>5,7</sub> = 1.0 Hz; 1H, 5-H), 13.31 (s; 1H, 1-OH). – MS (160 °C): *m/e* = 396 (M<sup>+</sup>, 4%), 368 (7), 367 (31), 336 (26), 334 (14), 323 (39), 307 (14), 305 (14), 296 (21), 295 (19), 282 (23), 281 (62), 102 (19), 101 (100).

C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub> (396.4) Ber. C 69.68 H 6.10 Gef. C 69.67 H 6.12

*1-Acetoxy-2-(3,3-ethylendioxypropyl)-8-methoxy-3-methyl-9,10-anthracinon (8c)*: 96 mg (0.5 mmol) **8b** wurden ca. 12 h mit 1 ml Pyridin, 0.2 ml Acetanhydrid und einer Spatelspitze 4-(Dimethylamino)pyridin<sup>21</sup> stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung kristallisierten aus Ether 420 mg (96%) Acetat **8c** mit Schmp. 140–141 °C. – IR: 1744 (Acetat), 1670 (Chinon), 1596 und 1582 cm<sup>-1</sup> Aromat. – UV: λ<sub>max</sub> (lg ε) = 259 (4.62), 373 nm (3.79). – <sup>1</sup>H-NMR: δ = 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz; 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.72 (q, *J* = 7.4 Hz; 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.8 (m; 2H, CH<sub>2</sub>), 2.49 (s; 3H, CH<sub>3</sub>), 2.54 (s; 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.7 (m; 2H, CH<sub>2</sub>), 4.00 (s; 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.32 (dd, *J*<sub>6,7</sub> = 8.4, *J*<sub>5,7</sub> = 1.0 Hz; 1H, 7-H), 7.66 (dd, *J*<sub>5,6</sub> = 7.6, *J*<sub>6,7</sub> = 8.4 Hz; 1H, 6-H), 7.90 (dd, *J*<sub>5,6</sub> = 7.6, *J*<sub>5,7</sub> = 1.0 Hz; 1H, 5-H), 7.97 (s; 1H, 4-H).

C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub> (438.5) Ber. C 68.48 H 5.98 Gef. C 68.50 H 5.94

*1-Acetoxy-3-brommethyl-2-(3,3-ethylendioxypropyl)-8-methoxy-9,10-anthracinon (8d)*: Eine Lösung von 307 mg (0.70 mmol) Acetat **8c** in 20 ml Tetrachlormethan wurde mit 160 mg (0.84 mmol) *N*-Bromsuccinimid versetzt und bei 80 °C mit einer 500-Watt-Lampe bestrahlt. Nach 20 min wurde die Lösung mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung geschüttelt, i. Vak. zur Trockene eingedampft und schichtchromatographisch getrennt (1 mm Kieselgel; Dichlormethan/2% Methanol). Aus der Zone mittlerer Polarität kristallisierten 138 mg (39%) des Monobromids **8d** mit Schmp. 139 °C. – <sup>1</sup>H-NMR: δ = 0.97 (t, *J* = 7.3 Hz; 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.72 (q, *J* = 7.3 Hz; 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.93 (breites m; 2H, CH<sub>2</sub>), 2.54 (s; 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.81 (breites m; 2H, CH<sub>2</sub>), 4.00 (s; 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.03 (mc; 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.61 (s; 2H, CH<sub>2</sub>Br), 7.33 (dd, *J*<sub>5,7</sub> = 1.0, *J*<sub>6,7</sub> = 8.4 Hz; 1H, 7-H), 7.69 (dd, *J*<sub>5,6</sub> = 7.6, *J*<sub>6,7</sub> = 8.4 Hz; 1H, 6-H), 7.90 (dd, *J*<sub>5,6</sub> = 7.6, *J*<sub>5,7</sub> = 1.0 Hz; 5-H), 8.16 (s; 1H, 4-H).

*1-(2,2-Dimethylpropionyloxy)-2-(3,3-ethylendioxypropyl)-8-methoxy-3-methyl-9,10-anthracinon (8e)*: Eine Lösung von 2.00 g (5.00 mmol) **8b** in 10 ml Pyridin wurde mit 1.16 g (10.0 mmol) Pivaloylchlorid und 100 mg 4-(Dimethylamino)pyridin ca. 12 h stehengelassen. Man goß auf 50 ml Eis/Wasser und saugte den Niederschlag nach 1 h ab. Ausb. 2.28 g (94%); Schmp. 142–143 °C (Petrolether). – IR: 1745 (Ester-C=O), 1673 (Chinon), 1587 cm<sup>-1</sup> (Aromat). – UV: siehe **8c**. – <sup>1</sup>H-NMR: δ = 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz; 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.52 (s; 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.69 (q, *J* = 7.4 Hz; 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.7 (sext, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.89 (sext, *J*<sub>gem</sub> = 12.8, *J* = 4.8 Hz; 1H, CH<sub>2</sub>), 2.47 (s; 3H, CH<sub>3</sub>), 2.64 (sext, *J*<sub>gem</sub> = 12.8, *J* = 4.8 Hz; 1H, CH<sub>2</sub>), 2.80 (sext; 1H, CH<sub>2</sub>), 3.94 (s; 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.99 (mc; 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 7.26 (dd, *J*<sub>6,7</sub> = 8.4, *J*<sub>5,7</sub> = 1.0 Hz; 1H, 7-H), 7.62 (dd, *J*<sub>5,6</sub> = 7.6, *J*<sub>6,7</sub> = 8.4 Hz; 1H, 6-H), 7.84 (dd, *J*<sub>5,6</sub> = 7.6, *J*<sub>5,7</sub> = 1.0 Hz; 1H, 5-H), 7.93

(s; 1H, 4-H). – MS (120°C):  $m/e = 452$  (3%), 451 (9), 367 (12), 323 (9), 295 (5), 282 (8), 281 (12), 129 (8), 102 (9), 101 (100).

$C_{28}H_{32}O_7$  (480.6) Ber. C 69.98 H 6.71 Gef. C 69.75 H 6.76

**3-Brommethyl-1-(2,2-dimethylpropionyloxy)-8-methoxy-2-(3-oxopentyl)-9,10-anthracinon (8f)**: Eine Lösung von 960 mg (2.00 mmol) **8e** und 450 mg *N*-Bromsuccinimid in 50 ml Tetrachlormethan wurde bei 80°C mit einer 500-Watt-Lampe bestrahlt. Nach 30 min wurde die auf 20°C abgekühlte Lösung filtriert, das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft, der Rückstand in Aceton aufgenommen und mit 0.2 ml konz. Salzsäure versetzt. Das Lösungsmittel wurde nach 1 h i. Vak. abgedampft und der Rückstand über eine kurze Kieselgelsäule (2 × 15 cm; Dichlormethan) chromatographiert. Nach einem Vorlauf geringer Mengen unpolarer Nebenprodukte kristallisierten aus der Fraktion mittlerer Polarität 722 mg (70%) **8f** mit Schmp. 141–142°C. – IR: 1750 (C=O), 1674 (Chinon), 1587  $cm^{-1}$  (Aromat). – UV: siehe **8c**. –  $^1H$ -NMR:  $\delta = 1.10$  (t,  $J = 7.4$  Hz; 3H,  $CH_2CH_3$ ), 1.48 (s; 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 2.47 (q,  $J = 7.4$  Hz; 2H,  $CH_2CH_3$ ), 2.84 (mc, 2H,  $CH_2$ ), 2.91 (mc; 1H,  $CH_2$ ), 3.13 (mc; 1H,  $CH_2$ ), 3.97 (s; 3H,  $OCH_3$ ), 4.65 (s; 2H,  $CH_2Br$ ), 7.30 (dd,  $J_{5,7} = 1.0$ ,  $J_{6,7} = 8.4$  Hz; 1H, 7-H), 7.59 (dd,  $J_{5,6} = 7.6$ ,  $J_{6,7} = 8.4$  Hz; 1H, 6-H), 7.87 (dd,  $J_{5,6} = 7.6$ ,  $J_{5,7} = 1.0$  Hz; 1H, 5-H), 8.14 (s; 1H, 4-H). – MS (150°C):  $m/e = 414$  (3%), 385 (4), 352 (7), 335 (9), 334 (29), 305 (35), 296 (45), 295 (100), 293 (100), 293 (100), 293 (17), 281 (14), 279 (13).

$C_{26}H_{27}BrO_6$  (515.4) Ber. C 60.59 H 5.28 Br 15.50 Gef. C 60.39 H 5.27 Br 15.57

**8-Ethyl-7,8,9,10-tetrahydro-8,11-dihydroxy-1-methoxy-5,12-naphthacenchinon (9a)**: Eine Suspension von 2.0 g Magnesiumspänen in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde mit 0.5 ml 1,2-Dibromethan versetzt. Nach Abklingen der Gasentwicklung gab man portionsweise 120 mg (0.23 mmol) des Monobromids **8f** hinzu und rührte bis zur vollständigen Umsetzung des Ausgangsmaterials (DC-Kontrolle, ca. 30 min). Die Lösung wurde auf eiskalte verd. Salzsäure gegossen, dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert, die org. Phase nach dem Trocknen (Magnesiumsulfat) i. Vak. zur Trockene eingedampft und der Rückstand unter Stickstoff mit 1 N NaOH verseift (ca. 30 min). Nach erneutem Ansäuern wurde wieder mit Dichlormethan ausgeschüttelt und das Gemisch schichtchromatographisch getrennt (1 mm Kieselgel, Dichlormethan/2% Methanol, dreifache Entwicklung). Aus der polaren Fraktion kristallisierten 51 mg (63%) **9a** mit Schmp. 185–186°C (Ether). – IR: 3430 (OH), 1662 (Chinon), 1620 (Chinon, cheliert), 1582  $cm^{-1}$  (Aromat). – UV:  $\lambda_{max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 224 (4.38), 263 (4.36), 416 nm (3.86). –  $^1H$ -NMR:  $\delta = 1.04$  (t,  $J = 7.4$  Hz; 3H,  $CH_3$ ), 1.65 (q,  $J = 7.4$  Hz; 2H,  $CH_2CH_3$ ), 1.75 (dt,  $J_{gem} = 13.3$ ,  $J_{9,10} = 7.8$ ,  $J_{9,10} = 8.0$  Hz; 1H, 9a-H), 1.94 (dt,  $J_{gem} = 13.3$ ,  $J_{9,10} = 5.6$ ,  $J_{7e,9c} = 1$  Hz; 1H, 9e-H), 2.89 (m; 2H, 7-H), 2.92 (dd; 2H, 10-H), 4.08 (s; 3H,  $OCH_3$ ), 7.35 (dd,  $J_{2,4} = 1.1$ ,  $J_{2,3} = 8.4$  Hz; 1H, 2-H), 7.51 (s; 1H, 6-H), 7.73 (dd,  $J_{3,4} = 7.6$ ,  $J_{2,3} = 8.4$  Hz; 1H, 3-H), 7.96 (dd,  $J_{3,4} = 7.6$ ,  $J_{2,4} = 1.1$  Hz; 1H, 4-H), 13.40 (s; 1H, OH). – MS (170°C):  $m/e = 353$  ( $M^{\oplus} + 1$ , 11%), 352 ( $M^{\oplus}$ , 49), 335 (13), 334 (48), 323 (18), 319 (6), 306 (22), 305 (100), 296 (25), 295 (64), 293 (9), 290 (14), 281 (18), 280 (16), 279 (17).

$C_{21}H_{20}O_5$  (352.4) Ber. C 71.58 H 5.72 Gef. C 71.23 H 5.80

**13-Desoxo-6-desoxydaunorubicinon (9b)**: Eine Lösung von 10.6 mg (0.03 mmol) **9a** in 30 ml Tetrachlormethan wurde mit einem Tropfen Brom versetzt und bei Raumtemp. mit einer 100-Watt-Lampe bestrahlt. Nach vollständiger Umsetzung des Ausgangsmaterials (ca. 1 h, DC-Kontrolle) wurde das Lösungsmittel bei 20°C i. Vak. abgedampft und der Rückstand in 10 ml 0.5 N NaOH gelöst. Nach 10 min wurde die Lösung mit kalter verd. Salzsäure angesäuert, zweimal mit je 10 ml Dichlormethan ausgeschüttelt, die org. Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und schichtchromatographisch getrennt (1 mm Kieselgel, Dichlormethan/2% Methanol, dreifache Entwicklung). Die polare Fraktion enthielt 6.8 mg (62%) des *cis*-Diols **9b** mit Schmp. 216°C, das in den chromatographischen und spektroskopischen Eigenschaften mit einer Probe des Natur-

stoffs<sup>25</sup>) übereinstimmte. – IR: 1661 (Chinon), 1619 (Chinon, cheliert), 1583  $\text{cm}^{-1}$  (Aromat). – UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 227 (4.46), 258 (4.37), 415 nm (3.99). – <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  = 1.07 (t,  $J$  = 7.5 Hz; 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.71 (m; 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.90 (dd,  $J_{\text{gem}} = 14.7$ ,  $J_{9a,10e} = 5.0$  Hz; 1H, 9a-H), 2.35 (dt,  $J_{\text{gem}} = 14.7$ ,  $J_{9e,10e} = 2.1$ ,  $J_{7e,9e} = 2.0$  Hz; 1H, 9e-H), 2.85 (d,  $J_{\text{gem}} = 17.5$  Hz; 1H, 7a-H), 3.05 (dd,  $J_{\text{gem}} = 17.5$ ,  $J_{7e,9e} = 2.0$  Hz; 1H, 7e-H), 3.47 (s; 1H, 8-OH), 3.50 (d,  $J_{10e,OH} = 4.2$  Hz; 1H, 10-OH), 5.33 (mc; 1H, 10e-H), 7.38 (dd,  $J_{2,3} = 8.4$ ,  $J_{2,4} = 1.0$  Hz; 1H, 2-H), 7.76 (s; 1H, 6-H), 7.76 (dd,  $J_{2,3} = 8.4$ ,  $J_{3,4} = 7.6$  Hz; 1H, 3-H), 7.98 (dd,  $J_{3,4} = 7.6$ ,  $J_{2,4} = 1.0$  Hz; 1H, 4-H), 13.68 (s; 1H, 11-OH). – MS (150°C):  $m/e$  = 368 ( $\text{M}^{\oplus}$ , 8%), 350 (13), 333 (16), 332 (75), 321 (15), 315 (24), 314 (100), 313 (12), 299 (15), 294 (13), 293 (13), 287 (21), 286 (35), 271 (20), 268 (13), 202 (13), 189 (15), 149 (19).

**8-Ethyl-11-hydroxy-1-methoxy-5,12-naphthacenchinon (11):** a) Aus der unpolaren Fraktion der Chromatographie (siehe oben) wurden 1.5 mg (22%) Naphthacenchinon **12** mit Schmp. 182°C (Ether) isoliert. b) 3.5 mg (0.01 mmol) **9a** wurden in 2 ml konz. Schwefelsäure gelöst, nach 1 h mit 20 ml Eis/Wasser versetzt und mit 20 ml Dichlormethan extrahiert. Ausb. 3.3 mg (quantitativ). – UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 242 (4.51), 257 (4.66), 288 sh (4.14), 301 sh (4.01), 450 nm (3.90). – <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  = 1.35 (t,  $J$  = 7.6 Hz; 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.90 (q,  $J$  = 7.6 Hz; 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.11 (s; 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.40 (dd,  $J_{2,3} = 8.4$ ,  $J_{2,4} = 1$  Hz; 1H, 2-H), 7.56 (dd,  $J_{7,9} = 1.7$ ,  $J_{9,10} = 8.5$  Hz; 1H, 9-H), 7.77 (dd,  $J_{2,3} = 8.4$ ,  $J_{3,4} = 7.6$  Hz; 1H, 3-H), 7.77 (d,  $J_{7,9} = 1.7$  Hz; 1H, 7-H), 8.06 (dd,  $J_{2,4} = 1.0$ ,  $J_{3,4} = 7.6$  Hz; 1H, 4-H), 8.23 (s; 1H, 6-H), 8.46 (d,  $J_{9,10} = 8.5$  Hz; 1H, 10-H), 14.93 (s; 1H, OH). – MS (140°C):  $m/e$  = 333 ( $\text{M}^{\oplus} + 1$ , 20%), 332 ( $\text{M}^{\oplus}$ , 83), 315 (26), 314 (100), 299 (15), 287 (23), 286 (33), 281 (20), 280 (54), 271 (22), 202 (13), 189 (16).

**8-Ethyl-9,10-dihydro-1,11-dihydroxy-5,12-naphthacenchinon (12):** Eine Lösung von 35.0 mg (0.10 mmol) **9a** in 20 ml Dichlormethan wurde mit 300 mg (2.30 mmol) Aluminiumchlorid versetzt und 3 h gerührt (DC-Kontrolle). Man goß auf 100 ml gesättigte wäßrige Oxalsäure und extrahierte siebenmal mit je 20 ml Dichlormethan. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und zur Entfernung polarer Zersetzungsprodukte über eine kurze Kieselgelsäule filtriert (1 × 5 cm, Dichlormethan). Nach Verdampfen des Lösungsmittels kristallisierten aus wenig Ether 30.7 mg (92%) des Olefins **12** mit Schmp. 147°C. – IR: 3430 (OH), 1665 (Chinon), 1640 (C=C), 1615 (Chinon, cheliert), 1592  $\text{cm}^{-1}$  (Aromat). – UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ): 220 (4.67), 256 (4.61), 294 (4.73), 443 nm (4.42). – <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  = 1.15 (t,  $J$  = 7.4 Hz; 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.33 (q,  $J$  = 7.4 Hz; 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.38 (t,  $J$  = 8.5 Hz; 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.70 (t,  $J$  = 8.5 Hz; 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.33 (mc; 1H, 7-H), 7.29 (dd,  $J_{2,3} = 8.3$ ,  $J_{2,4} = 1$  Hz; 1H, 2-H), 7.52 (s; 1H, 6-H), 7.66 (dd,  $J_{2,3} = 8.3$ ,  $J_{3,4} = 7.5$  Hz; 1H, 3-H), 7.82 (dd,  $J_{2,4} = 1$ ,  $J_{3,4} = 7.5$  Hz; 1H, 4-H), 12.22 (s; 1H, OH), 12.37 (s; 1H, OH). – MS (75°C):  $m/e$  = 321 ( $\text{M}^{\oplus} + 1$ , 10%), 320 ( $\text{M}^{\oplus}$ , 45), 318 (9), 305 (12), 303 (8), 292 (20), 291 (100), 263 (5), 202 (6), 189 (11).

**7,8-Epoxy-8-ethyl-7,8,9,10-tetrahydro-1,11-dihydroxy-5,12-naphthacenchinon (13a):** Eine Lösung von 19.2 mg (0.06 mmol) Olefin **12** und 20 mg (0.12 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure in 20 ml absol. Dichlormethan wurde 5 h stehengelassen (DC-Kontrolle), zweimal mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und i. Vak. zur Trockene eingedampft. Aus wenig Ether kristallisierten 16 mg (80%) des Epoxids **13a** mit Schmp. 163°C. – IR: 1670 (Chinon), 1622 (Chinon, cheliert), 1283, 838  $\text{cm}^{-1}$  (Epoxid). – <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  = 1.07 (t,  $J$  = 7.5 Hz; 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.78 (m; 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.90 (m; 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.91 (m; 1H, 9a-H), 2.36 (ddd,  $J_{\text{gem}} = 14.0$ ,  $J_{9e,10a} = 6.9$ ,  $J_{9e,10e} = 1.2$  Hz; 1H, 9e-H), 2.50 (ddd,  $J_{\text{gem}} = 16.6$ ,  $J_{9e,10a} = 6.9$ ,  $J_{9a,10a} = 12.6$  Hz; 1H, 10a-H), 3.19 (ddd,  $J_{\text{gem}} = 16.6$ ,  $J_{9a,10e} = 5.6$ ,  $J_{9e,10e} = 1.2$  Hz; 10e-H), 3.91 (breites s; 1H, 7-H), 7.31 (dd,  $J_{2,4} = 1.2$ ,  $J_{2,3} = 8.4$  Hz; 1H, 2-H), 7.69 (dd,  $J_{3,4} = 7.6$ ,  $J_{2,3} = 8.4$  Hz; 1H, 3-H), 7.85 (dd,  $J_{3,4} = 7.6$ ,  $J_{2,4} = 1.2$  Hz; 1H, 4-H), 7.88 (s; 1H, 6-H), 12.09 (s; 1H, OH), 12.39 (s; 1H, OH).

*r*-7-Acetoxy-*c*-8-ethyl-7,8,9,10-tetrahydro-1,*t*-8,11-trihydroxy-5,12-naphthacenchinon ( $\beta_1$ -Citromycinon-7-acetat) (**13b**): Eine Lösung von 10.0 mg (0.03 mmol) Epoxid **13a** und 1 g Natriumacetat in 5 ml Eisessig wurde 3 h bei 80°C gerührt. Man goß auf Eis/Wasser, extrahierte die Mischung zweimal mit je 10 ml Dichlormethan, wusch die organische Phase zunächst mit Wasser und dann mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dampfte das Lösungsmittel i. Vak. ab. Aus wenig Ether kristallisierten 9.5 mg (80%) des Monoacetats **13b** mit Schmp. 210°C. – IR: 3400 (OH), 1663 (Chinon), 1616 (Chinon, cheliert), 1593 cm<sup>-1</sup> (Aromat). – UV:  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 259 (4.44), 290 (4.04), 432 nm (4.06). – <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  = 1.02 (t,  $J$  = 7.5 Hz; 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.55 (mc; 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.69 (mc; 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.75 (s; 1H, OH), 1.99 (ddd,  $J_{\text{gem}}$  = 13.8,  $J_{9,10}$  = 6,  $J_{9,10}$  = 7 Hz; 1H, 9-H), 2.10 (dt,  $J_{\text{gem}}$  = 13.8,  $J_{9,10}$  = 7 Hz; 1H, 9-H), 2.18 (s; 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.94 (mc; 2H, 10-H), 5.95 (breites s; 1H, 7-H), 7.30 (dd,  $J_{2,3}$  = 8.4,  $J_{2,4}$  = 1.2 Hz; 1.2 Hz; 1H, 2-H), 7.69 (dd,  $J_{3,4}$  = 7.6,  $J_{2,3}$  = 8.4 Hz; 1H, 3-H), 7.79 (s; 1H, 6-H), 7.85 (dd,  $J_{3,4}$  = 7.6,  $J_{2,4}$  = 1.2 Hz; 1H, 4-H), 12.07 (s; 1H, OH), 12.47 (s; 1H, OH). – MS: (140°C):  $m/e$  = 397 (M<sup>⊕</sup> + 1, 7%), 396 (M<sup>⊕</sup>, 28), 378 (9), 355 (11), 354 (52), 338 (10), 337 (24), 336 (100), 335 (14), 320 (10), 319 (6), 318 (11), 308 (15), 307 (40), 291 (18), 283 (13), 282 (70), 281 (18), 279 (36), 254 (48), 253 (12).

C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub> (396.4) Ber. C 66.66 H 5.09 Gef. C 66.42 H 4.98

*rac*-(3*aR*, 13*bS*)-3*a*-Ethyl-3*a*,4,5,7,12,13*b*-hexahydro-6,8-dihydroxy-2,2-dimethylnaphthaceno-[1,2-*d*]-1,3-dioxol-7,12-dion (**13e**): Die Mutterlauge der Kristallisation von **13b** (siehe oben) wurde zur Trockene eingedampft und 1 h unter Stickstoff mit 0.5 N NaOH gerührt. Nach dem Ansäuern mit verd. Salzsäure wurde mit Dichlormethan extrahiert und das Gemisch schichtchromatographisch aufgetrennt (1 mm Kieselgel, Dichlormethan/2% Methanol). Neben 0.6 mg **13c** (siehe unten) wurden 0.3 mg (4%) **13d** isoliert, das sich chromatographisch ebenso wie ein Produkt der Osmiumtetroxid-Behandlung von **12** verhielt. **13d** wurde in 5 ml trockenem Aceton gelöst, mit einer Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und ca. 12 h stehengelassen. Die Hauptmenge Aceton wurde i. Vak. abgedampft, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung geschüttelt und schichtchromatographisch gereinigt (1 mm Kieselgel, Dichlormethan). Die Rückspaltung des unpolaren Produkts **13c** mit Säure führte zu einem Stoff, der mit dem polaren Ausgangsmaterial **13d** chromatographisch identisch war. – UV: siehe **13b**. – MS (130°C):  $m/e$  = 395 (M<sup>⊕</sup> + 1, 3%), 394 (M<sup>⊕</sup>, 16), 379 (80), 338 (21), 337 (100), 321 (7), 320 (16), 319 (60), 309 (10), 308 (34), 307 (31), 293 (10), 291 (11), 280 (18), 279 (37).

C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub> Ber. 394.1416 Gef. 394.1421 (MS)

$\beta_1$ -Citromycinon (**13c**): 5.0 mg Acetat **13b** wurden wie unter **13c** beschrieben mit 0.5 N NaOH verseift. Ausb. quantitativ; Schmp. 235–236°C. – IR: 1664 (Chinon), 1617 (Chinon, cheliert), 1593 cm<sup>-1</sup> (Aromat). – UV: siehe **13b**. – <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  = 1.06 (t,  $J$  = 7.4 Hz; 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.48 (mc; 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.79 (mc; 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.86 (dt,  $J_{\text{gem}}$  = 14,  $J_{9a,10a}$  =  $J_{9a,10e}$  = 7 Hz; 1H, 9a-H), 2.15 (dt,  $J_{\text{gem}}$  = 14,  $J_{9e,10a}$  =  $J_{9e,10e}$  = 6 Hz; 1H, 9e-H), 2.79 (dt,  $J_{\text{gem}}$  = 19,  $J_{9a,10a}$  =  $J_{9e,10a}$  = 7 Hz; 1H, 10a-H), 2.96 (dt,  $J_{\text{gem}}$  = 19,  $J_{9a,10e}$  =  $J_{9e,10e}$  = 6 Hz; 1H, 10e-H), 4.65 (breites s; 1H, 7-H), 4.84 (breit; 1H, OH), 7.30 (dd,  $J_{2,3}$  = 8.3,  $J_{2,4}$  = 1.0 Hz; 1H, 2-H), 7.69 (dd,  $J_{2,3}$  = 8.3,  $J_{3,4}$  = 7.6 Hz; 1H, 3-H), 7.85 (dd,  $J_{3,4}$  = 7.6,  $J_{2,4}$  = 1.0 Hz; 1H, 4-H), 7.97 (s; 1H, 6-H), 12.10 (s; 1H, OH), 12.43 (s; 1H, OH). – MS (225°C):  $m/e$  = 355 (M<sup>⊕</sup> = 1, 9%), 354 (39), 337 (14), 336 (54), 320 (11), 318 (9), 308 (27), 307 (34), 295 (14), 293 (10), 291 (22), 283 (10), 282 (46), 281 (15), 280 (48), 279 (100), 278 (11), 270 (18), 269 (13), 255 (17), 254 (92), 253 (22), 226 (15), 225 (13), 198 (12), 197 (15).

C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub> Ber. 354.1103 Gef. 354.1109 (MS)

- 1) XVII. Mitteilung: *K. Krohn*, *Angew. Chem.*, **93**, 575 (1981); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **20**, 576 (1981).
- 2) *P. H. Wiernik* in *Anthracyclines* (Herausg. *S. T. Crook* und *S. O. Reich*), S. 273, Academic Press New York 1980.
- 3) *H. M. Olson* in Lit.<sup>2)</sup>, S. 171.
- 4) *G. Cassinelli*, *D. Ruggieri* und *F. Arcamone*, *J. Med. Chem.* **22**, 121 (1979).
- 5) *G. Tong*, *H. Y. Wu*, *T. H. Smith* und *D. W. Henry*, *J. Med. Chem.* **22**, 912 (1979).
- 6) *T. Oki*, *J. Antibiotics* **30**, 70 (1977).
- 7) *F. Arcamone*, *G. Cassinelli* und *F. Di Matteo*, *S. Forenza*, *M. C. Ripamonti*, *G. Rivola*, *A. Vigeuani*, *J. Clardy* und *T. McCabe*, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 1462 (1980).
- 8) *A. S. Kende* und *Y. Tsay*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 140.
- 9) *K. Krohn* und *B. Behnke*, *Chem. Ber.* **113**, 2994 (1980).
- 10) *M. Braun*, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 3871, und dort referierte Literatur.
- 11) *J. P. Gerson*, *J. C. Jacquerny* und *M. Mondon*, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 3355.
- 12) *J. G. Bauman*, *R. B. Barber*, *R. D. Glass* und *H. Rapoport*, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 4777.
- 13) Kurzmitteilung: *K. Krohn*, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 3557.
- 14) Die partielle Methylierung von Chrysophanol führt zu Gemischen. Siehe auch *J. Alexander*, *A. V. Bhatia*, *L. A. Mitscher*, *S. Omoto* und *T. Suzuki*, *J. Org. Chem.* **45**, 20 (1980).
- 15) Juglon ist durch Oxidation von 1,5-Dihydroxynaphthalin mit Peressigsäure auch in größeren Mengen gut zugänglich. Siehe *C. Grundmann*, *Synthesis* **1977**, 644.
- 16) *A. Rösner*, *K. Tolkiehn* und *K. Krohn*, *J. Chem. Res. (S)* **1978**, 311; (M) **1978**, 3877.
- 17) *H. H. Inhoffen*, *H. Muxfeldt*, *H. Schaefer* und *H. Kramer*, *Croat. Chem. Acta* **29**, 329 (1957).
- 18) *T. R. Kelly*, *J. W. Gillard*, *R. M. Goerner jr.* und *J. M. Lyding*, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 5513 (1977).
- 19) *K. Krohn* und *K. Tolkiehn*, *Chem. Ber.* **112**, 3453 (1979).
- 20) *E. J. Corey* und *J. W. Suggs*, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2647.
- 21) *G. Höfle*, *W. Steglich* und *H. Vorbrüggen*, *Angew. Chem.* **90**, 602 (1978); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **17**, 569 (1978).
- 22) *T. Waehnelde*, Diplomarbeit, Univ. Göttingen 1960.
- 23) *J. Niemeyer*, Dissertation, Univ. Göttingen 1966.
- 24) *K. Krohn* und *M. Radeloff*, *Chem. Ber.* **111**, 3823 (1978).
- 25) Für eine Probe 13-Desoxo-6-desoxydaunomycinon danke ich Professor Dr. *F. Arcamone* (Farmitalia, Mailand).
- 26) *B. H. Howard* und *H. Raistrick*, *Biochem. J.* **46**, 49 (1950).

[43/81]