

Synthetische Anthracyclinone, XXIII¹⁾

Synthese und Konfiguration der stereoisomeren Aklavinone

Karsten Krohn

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

Eingegangen am 27. Mai 1983

Der Ketoester **19** wird durch Arndt-Eistert-Homologisierung aus der Anthrachinoncarbonsäure **17a** erhalten. Basenbehandlung von **19** führt zu den epimeren Cyclisierungsprodukten **21** und **24**. Die Methylether **21** und **24** können mit Aluminiumchlorid zu den Bisphenolen **3** und **25** gespalten werden. Die Hydroxygruppen an C-4 werden durch homolytische Bromierung und Solvolyse mit wäßrigem Tetrahydrofuran eingeführt. Die Produkte natürlicher Konfiguration **3** und **21** liefern hauptsächlich die *cis*-2,4-Diole **1a** und **22** (*cis/trans* $\approx$ 10:1), während bei den Epimeren **24** und **25** die *trans*-2,4-Diole **27** und **6** überwiegen (*cis/trans* $\approx$ 1:4).

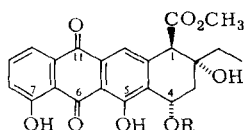
Synthetic Anthracyclines, XXIII¹⁾. — Synthesis and Configuration of the Stereoisomeric Aklavinones

The keto ester **19** is obtained *via* Arndt-Eistert homologisation of the anthraquinone carboxylic acid **17a**. Base treatment of **19** leads to the epimeric cyclisation products **21** and **24**. The methyl ethers **21** and **24** can be split to give the bisphenols **3** and **25**. The hydroxy groups at C-4 are introduced *via* homolytic bromination and solvolysis with aqueous tetrahydrofuran. The products of natural configuration **3** and **21** mainly give the *cis*-2,4-diols **1a** and **22** (*cis/trans* $\approx$ 10:1) whereas the epimers **24** and **25** yield the *trans*-2,4-diols **27** and **6** as the main products (*cis/trans* $\approx$ 1:4).

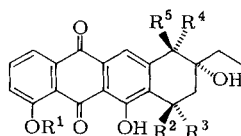
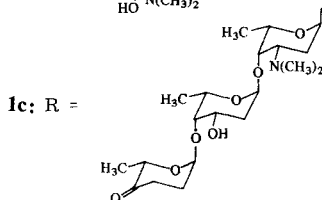
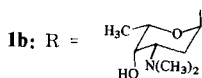
Vorkommen und Biogenese

Ein vom 1,8-Dihydroxy-9,10-anthrachinon abgeleitetes Anthracyclin wurde erstmals aus *Streptomyces galilaeus* in Form des Aklavins (**1b**) isoliert²⁾. In der Folge wurden zahlreiche weitere Oligosaccharide des Aklavins (**1a**) aufgefunden³⁾, von denen das Aklacinomycin A (**1c**) sich in der klinischen Testung befindet⁴⁾. Außer Aklavinon (**1a**) kommen in einigen Stämmen von *Streptomyces galilaeus* in geringen Mengen auch noch das 4-Desoxyaklavinon (**3**)^{*)5)} sowie die Stereoisomeren Aklavinon-II (**4**) (4-*epi*-Aklavinon) und Aklavinon-I (**5**) (1-*epi*-Aklavinon) vor⁶⁾. Als Methylether wurde aus anderen Streptomyces-Mutanten auch die 1-Desmethoxycarbonyl-Verbindung **2** entdeckt⁷⁾, über deren Synthese wir kürzlich berichtet haben⁸⁾. Die Anthracycline vom Typ des Aklavins nehmen eine zentrale Stellung in der Biogenese der Anthracycline ein. Es konnte nachgewiesen werden, daß sie Vorläufer sowohl der Rhodomycine als auch des Daunorubicins sind⁹⁾. Die Anordnung der phenolischen Hydroxygruppen im Aklavinon (**1a**) wurde durch die Synthese des 8-Ethyl-1,11-dihydroxy-5,12-naphthacenchinons abgesichert¹⁰⁾. Durch ¹H-NMR- und CD-Untersuchungen gelang die Aufklärung der relativen und absoluten Stereochemie von **1a**¹¹⁾. Aufbauend auf diesen Arbeiten konnte auch die Konfiguration der epimeren Aklavinone **4** und **5** zugeordnet werden (Aklavinon-I ist möglicherweise auch das Spiegelbild von **5**)¹²⁾.

*) Bezifferung erfolgt nach IUPAC-Nomenklatur (s. Formel **1a**).



1a: R = H



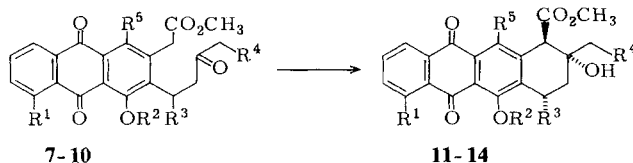
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
2	CH ₃	H	OH	H	H
3	H	H	H	H	CO ₂ CH ₃
4	H	OH	H	H	CO ₂ CH ₃
5	H	H	OH	CO ₂ CH ₃	H
6	H	OH	H	CO ₂ CH ₃	H

Wirkung

Die pharmakologische Wirkung der Anthracycline wird entscheidend durch das Substitutionsmuster im chinoiden Teil des Moleküls mitgeprägt. So besitzt das Aklacinomycin A (**1c**) gegenüber dem Cinerubin A (zusätzliche Hydroxygruppe an C-4) eine vergleichsweise geringere Toxizität^{3,4}). Auch 6-Desoxyadriamycin unterscheidet sich in seinem Wirkungsspektrum vom Adriamycin⁷).

Zahlreiche Arbeitsgruppen haben sich deshalb bemüht, das Aklavinon (**1a**) auch synthetisch zugänglich zu machen, zumal sich gute Erfolge bei der mikrobiellen Glycosidierung mit bestimmten Mutanten von *Streptomyces galilaeus* abzeichnen¹³). Fünf Totalsynthesen sind bisher publiziert^{14–18}), von denen zwei den hydroaromatischen Ring des Moleküls durch basenkatalysierte Cyclisierung von entsprechenden Seco-Verbindungen **9**¹⁸) oder **10**¹⁵) aufbauen.

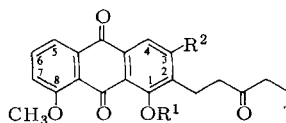
Wir hatten dieses Synthesekonzept, das der Biogenese nachempfunden ist¹⁹), vor einiger Zeit am Beispiel der stereoselektiven Cyclisierung der Modell-Verbindung **7** zu **11** eingehend studiert²⁰) und später auf die Synthese des ε-Rhomomycinons (**12**) übertragen²¹). Boeckman und Sum haben den gemischten Methyl-ethyl-ether **9** stereoselektiv zu **13** umgesetzt¹⁸), während bei dem noch höher funktionalisierten Benzyl-methyl-ether **10** von Kishi et al. ein Verlust an Stereoselektivität bei der Cyclisierung zu **14** hingenommen werden mußte¹⁵).



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
7/11	H	H	H	H	OH
8/12	OH	H	H	CH ₃	OH
9/13	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H
10/14	OH	H	OCH ₃	CH ₃	H

Offenkettige Ausgangsmaterialien

Wir beschreiben jetzt eine stereoselektive Totalsynthese des Aklavinons (**1a**), die auf der basenkatalysierten Cyclisierung des Ketoesters **19** zu **21** beruht. Durch Modifikation in den letzten Reaktionsschritten sind außer **1a** auch die Stereoisomeren **4**, **5** und **6** des Aklavinons sowie die entsprechenden 7-*O*-Methylether **22**, **23**, **26** und **27** zugänglich. Im Zusammenhang mit der Synthese des 1-(Desmethoxycarbonyl)aklavinonmethylethers (**2**) haben wir bereits den regioselektiven Aufbau der Vorstufe **15a** aus Juglon im Detail beschrieben^{8,22}. Zur selektiven Bromierung der Methylgruppe an C-3 konnte die konkurrierende Benzylstellung an C-2 durch Überführung in das Pivaloat **15b** abgeschildert werden. Wie wir jetzt fanden, war ein Schutz der Carbonylgruppe der Seitenkette bei der lichtinduzierten Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid nicht notwendig, und das gesuchte Monobromid **16a** ließ sich nach chromatographischer Abtrennung in 75proz. Ausbeute isolieren. Während Anthracycline ohne Methoxycarbonylgruppe an C-1 sehr einfach durch Cyclisierung von **16a** mit Magnesium^{8,22} oder durch Wittig-Reaktion²³ bereitete werden können, kam es bei der Aklavinon-Synthese darauf an, einen zusätzlichen C-1-Baustein in Form einer Carboxygruppe einzuführen. Nachdem zahlreiche Versuche der direkten Carboxylierung von metallierten Vorstufen²⁴ oder der Austausch des Broms mit Carboxy-Anion-Äquivalenten nicht den erwünschten Erfolg brachten²⁵, haben wir uns der Homologisierung der Carbonsäure **17a** durch Arndt-Eistert-Reaktion zugewandt. Diese Reaktion hat auch *Boeckman* zur Herstellung der Vorstufe **9** benutzt, die zu **17a** analoge Carbonsäure (4-*O*-Ethylether von **17a**) jedoch auf einem anderen Wege durch oxidative Spaltung einer cyclischen Vorstufe erhalten¹⁸. Die Umsetzung des Benzylbromids **16a** mit Natriumacetat in Eisessig führte in 96proz. Ausbeute zum Acetat **16b**, das sich nahezu quantitativ unter gleichzeitiger Spaltung des Pivaloats zum Benzylalkohol **16c** verseifen ließ. In wäßrigem Eisessig konnte der Alkohol **16c** in 87proz. Ausbeute mit Chromtrioxid zur Carbonsäure **17a** oxidiert werden. Die schwerlösliche Säure **17a** wurde mit Diazomethan in den Ester **17b** übergeführt.



	R ¹	R ²		R ¹	R ²
15a	H	CH ₃	17a	H	CO ₂ H
15b	Piv	CH ₃	17b	H	CO ₂ CH ₃
16a	Piv	CH ₂ Br	17c	H	COC1
16b	Piv	CH ₂ OCOCH ₃	18	H	COCHN ₂
16c	H	CH ₂ OH	19	H	CH ₂ CO ₂ CH ₃

$$\text{Piv} = \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$$

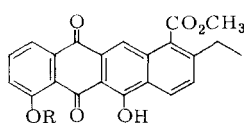
Das aus der Säure **17a** mit Thionylchlorid bereitete Säurechlorid **17c** wurde ohne weitere Reinigung mit Diazomethan zum recht stabilen Diazoketon **18** umgesetzt. Bei

der nachfolgenden, mit Silber-Ionen²⁶⁾ katalysierten Arndt-Eistert-Reaktion in Methanol konnte der Ester **19** beim Abbruch der Reaktion nach vollständiger Umsetzung des Diazoketons **18** in 57proz. Ausbeute, ausgehend von **17a**, isoliert werden.

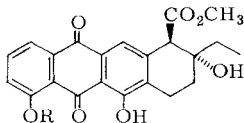
Cyclisierung

Die Cyclisierung der Seco-Verbindung **19** wurde unter verschiedenen Bedingungen vorgenommen, um das Isomeren-Verhältnis der epimeren β -Hydroxyester **21** (Produkt natürlicher Konfiguration) und **24** zu beeinflussen. Zunächst wurde der Ketoester **19** mit dem früher an den Verbindungen **7** und **8** mit Erfolg angewandten Gemisch aus Pyridin und Triton B umgesetzt. Die Reaktion war in wenigen Minuten bei 0°C beendet und das Isomeren-Verhältnis der Cyclisierungsprodukte **21/24** betrug etwa 1:2. Im Gegensatz dazu lieferten die Ketoester **7** und **8** unter analogen Reaktionsbedingungen stets das Produkt der natürlichen Konfiguration in 6–10fachem Überschuß^{20,21)}. Offensichtlich ist die Anwesenheit der phenolischen Hydroxygruppe an C-1 des Anthrachinons von entscheidendem Einfluß auf das Reaktionsgeschehen. In protischem Medium (Pyridin/Methanol/Triton B) fiel jedoch der Methylether des 4-Desoxyaklavinons **21** als Hauptprodukt an (**21:24** = 4.4:1).

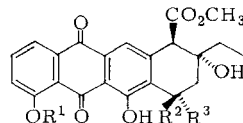
Eine Erklärung für die Abhängigkeit des Isomeren-Verhältnisses vom Lösungsmittel wurde in der unterschiedlichen Fähigkeit zur Chelatisierung des Esterenolats gegeben¹⁸⁾. In Erweiterung dieses Konzepts kann sich bei den Rhodomycinon-Vor-



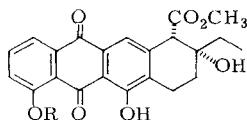
	R
20a	CH ₃
20b	H



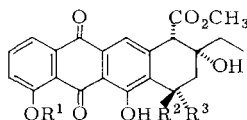
	R
21	CH ₃
3	H



	R ¹	R ²	R ³
22	CH ₃	H	OH
23	CH ₃	OH	H
1a	H	H	OH
4	H	OH	H



	R
24	CH ₃
25	H



	R ¹	R ²	R ³
26	CH ₃	H	OH
27	CH ₃	OH	H
5	H	H	OH
6	H	OH	H

stufen **7** und **8** ein Chelat des Kations mit dem Esterenolat und dem Phenolat an C-12 ausbilden, wodurch die überwiegende Bildung der Produkte **11** und **12** mit natürlicher Konfiguration verständlich wird^{21,22}). In der Rhodomycinon-Reihe konnte die direkte stereoselektive Hydroxylierung der Benzylstellung an C-4 zum ε -Rhodomycinon beobachtet werden²⁰). Tatsächlich wurde bei der Behandlung von **19** in Pyridin/Triton B die Bildung des polaren Aklavinon-7-*O*-methylethers (**22**) beobachtet. Diese Reaktion ließ sich jedoch nicht zu einem präparativ brauchbaren Verfahren ausbauen, da bei langen Reaktionszeiten zunehmende Zersetzung zum Bisanhydroaklavinon-7-*O*-methylether (**20a**) eintrat.

Wichtig für das Gelingen der Synthese war die chromatographische Unterscheidbarkeit der Isomeren **21** und **24**. Die in Ether schwer lösliche Aklavinon-Vorstufe **21** ließ sich außerdem durch Kristallisation aus dem Isomerengemisch aus **21** und **24** abtrennen. Da sich die β -Hydroxyester im Basischen äquilibrieren lassen¹⁸), kann die Ausbeute an **21** ohne chromatographische Trennung erhöht werden. Auf der späteren Stufe der Bisphenole **3** und **25** war eine Trennung durch Kristallisation oder Chromatographie nicht mehr möglich. Die Etherspaltung der reinen Isomeren **21** oder **24** verlief quantitativ in 6 Stunden mit überschüssigem Aluminiumchlorid in Dichlormethan. Die Analyse der ¹H-NMR-Spektren der Bisphenole **3** und **25** zeigte, daß unter den schwach sauren Reaktionsbedingungen keine Isomerisierung stattgefunden hatte.

Hydroxylierung

Zur Hydroxylierung an C-4 hat sich die radikalische Bromierung und anschließende Hydrolyse der intermediären Bromide bewährt^{14–18}). Nach unserer Erfahrung läßt sich die radikalische Bromierung der Benzylstellung bei tetracyclischen Vorstufen am besten durch Belichten des Substrats in Tetrachlormethan in Gegenwart von überschüssigem elementarem Brom durchführen. In früheren Arbeiten hatten wir bei der Hydrolyse der labilen Benzylbromide mit verdünnter Natronlauge (0.03 – 0.1 N) bei den β - und ε -Rhodomycinonen^{27,21}) sowie auch beim β_1 -Citromycinon⁸) mit hoher Selektivität die entsprechenden *cis*-1,3-Diole erhalten. Im Fall des Aranciamycinons wurde eine Abhängigkeit der Stereoselektivität von der Stärke der bei der Solvolyse verwendeten Lauge beobachtet²⁸). Diese Bedingungen ließen sich jedoch nicht auf die Aklavinone übertragen. Bei der Behandlung des aus **21** entstandenen intermediären Bromids mit verdünnter Natronlauge bildeten sich polare Nebenprodukte, die sich auf der Dünnschichtplatte unter Violettfrärbung zersetzten. Bei den außerdem entstandenen unpolaren Stoffen handelt es sich nach vorläufigen ¹H-NMR-Untersuchungen um stereoisomere Dimere, die über einen Ethersauerstoff an C-4 miteinander verknüpft sind²⁹). Dagegen erhielt man bei der Solvolyse mit Tetrahydrofuran/Wasser (1:1)^{14,18}) in guten Ausbeuten als Hauptprodukt das *cis*-Diol **22**, das als 7-*O*-Methylether des Aklavinons zu bezeichnen ist. Bei dem nur in sehr geringer Menge (6%) isolierten polaren Nebenprodukt handelt es sich um das an C-4 epimere *trans*-Diol **23**. Das ¹H-NMR-Spektrum von **23** ist weitgehend identisch mit dem des Aklavinons II (**4**). Auch das Massenspektrum sowie die Hochauflösung des Molekularpeaks bestätigen die Konstitution von **23**.

Ein ganz anderes Isomeren-Verhältnis lieferte dagegen das an C-1 epimere Cyclisierungsprodukt **24**, dessen Bromide unter analogen Solvolyse-Bedingungen als Haupt-

produkt (60%) das *trans*-Diol **27** und als polarerer Begleitstoff das *cis*-Diol **26** (16%) lieferten. Das *cis*-Diol **26** ist als 7-*O*-Methylaklavinon-I zu bezeichnen (Zuordnung aufgrund der Spektren, s. unten).

Bei der Umsetzung der entsprechenden Bisphenole **3** und **25** wurde ein ähnliches Resultat erzielt wie bei den Monomethylethern **21** und **24**. Die Hydroxylierung des 4-Desoxyaklavinons (**3**) führte in 77proz. Ausbeute zum ($\pm$)-Aklavinon (**1a**), das somit von allen Stereoisomeren am leichtesten zugänglich war. Es stimmte in seinen spektroskopischen physikalischen Eigenschaften mit den auf anderem Wege bereiteten Proben überein^{14–18}) und war chromatographisch mit dem natürlichen Aklavinon identisch. Außer dem Aklavinon (**1a**) konnte aus der Hydroxylierung in sehr geringer Menge (7%) ein sehr viel polarerer Nebenprodukt **4** chromatographisch abgetrennt werden. Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen des Aklavinons-II überein¹²). Aus der 1-*epi*-Verbindung **25** erhielt man dagegen wie auch schon beim entsprechenden Methylether **24** ein Gemisch der *cis*- und *trans*-Diole **5** und **6** im Verhältnis 1 : 4. Ebenso wie die Bisphenole **3** und **25** waren die Isomeren **5** und **6** chromatographisch nicht unterscheidbar. Durch Kristallisation konnte nur das Hauptprodukt **6** in reiner Form gewonnen werden. Die Mutterlauge enthielt nach dem ¹H-NMR-Spektrum ein Gemisch des *cis*-Diols **5** und des *trans*-Diols **6** im Verhältnis 1.3 zu 1. Da die Spektren der Bisphenole **5** und **6** jedoch im aliphatischen Bereich mit denjenigen der Monomethylether **22** und **23** weitgehend übereinstimmten, war eine zweifelsfreie Zuordnung des *cis*-Diols **5** möglich, das als Aklavinon-I zu bezeichnen ist. Das epimere *trans*-Diol **6** (4-*epi*-Aklavinon-I) wurde unseres Wissens in der Natur noch nicht aufgefunden. Glycoside des Aglycons **5** sind durch Epimerisierung des Aklacinomycins A (**1c**) hergestellt worden³⁰). Die biologische Wirksamkeit der C-1-Epimeren war jedoch geringer als die der Produkte natürlicher Konfiguration. Semisynthetisch sind auch Glycoside aus Naturstoffen bereitet worden, die sich vom Methylether **22** des Aklavinons ableiten³¹).

Chemische und spektroskopische Eigenschaften der Aklavinon-Isomeren

Die Isomeren des Aklavinons **1a**, **4**, **5** und **6** sowie die analogen 7-*O*-Methylether **22**, **23**, **26** und **27** lagen als racemische Gemische nunmehr für einen Vergleich der Eigenschaften vor. Es fällt auf, daß die Schmelzpunkte für die Bisphenole (205–209°C) sowie für die Methylether (207–217°C) alle in einem relativ engen Bereich liegen. Wir konnten nachweisen, daß mit dem Schmelzvorgang eine teilweise Zersetzung zu den entsprechenden Bisanhydro-Verbindungen **20a** und **20b** verbunden ist³²). Chromatographisch ließen sich die Monomethylether grundsätzlich besser unterscheiden als die analogen Bisphenole. So konnten die primären Cyclisierungsprodukte **21** und **24** gut getrennt werden, während das bei den analogen Bisphenolen **3** und **25** nicht mehr möglich war. Ein ganz analoges Verhalten zeigten die an C-4 epimeren Aklavinone. Während **26** und **27** trennbar waren, gelang das bei den Bisphenolen **5** und **6** nicht. In der Reihe mit natürlicher Konfiguration an C-1 waren das *cis*-Diol **1a** und das *trans*-Diol **4** chromatographisch gut unterscheidbar, während **5**, **6** mit nicht natürlicher Konfiguration an C-1 sich in verschiedenen Laufmittel-Systemen nicht unterschieden. Für das chromatographische Verhalten spielen neben der räumlichen Orientierung polarer Substituenten offensichtlich intramolekulare Wasserstoffbrücken eine beträchtliche Rolle. Eine Wasserstoffbrücke der tertiären Hydroxygruppe an C-2 zur benachbarten *cis*-

ständigen Estergruppe ist wahrscheinlich auch dafür verantwortlich, daß das Cyclisierungsprodukt **24** weniger polar ist als **21**. Die Wasserstoffbrücke läßt sich in den Produkten dieser Konfiguration in den ^1H -NMR-Spektren beobachten. Die Chelat-Bildung der tertiären Hydroxygruppe (2-OH) zur *cis*-ständigen Estergruppe macht sich bei **24** und **25** in einem scharfen Signal bei $\delta = 3.09$ und $\delta = 3.02$ bemerkbar. In den *trans*-Verbindungen **3** und **21** ist ein Signal für die tertiäre Hydroxygruppe nicht wahrnehmbar. Die Chelat-Bildung führt auch zu einer Verschiebung der Methoxygruppe in **24** und **25** gegenüber **3** und **21** zu tieferem Feld ($\Delta\delta$ ungefähr 0.2 ppm). Als drittes wichtiges Kriterium zur Ermittlung der Konfiguration an C-1 diene die Fernkopplung zwischen 1-H und 3e-H, die in allen Produkten mit axial orientierter Estergruppe (**1a**, **3**, **4**, **21**, **22**) in der Größenordnung zwischen 1 und 2 Hz auftritt. Nur dann ist eine W-Anordnung von 1-H und 3e-H möglich. Die Orientierung der Hydroxygruppe an C-4 ließ sich an den Kopplungen zwischen 4-H und 3e-H und 3a-H ermitteln. Ein axial orientiertes Proton an C-4 macht sich schon in erster Näherung an der Gesamtkopplungskonstanten für 4-H von ≈ 15 Hz bemerkbar, da das Signal eine große Kopplungskonstante für die *trans*-diaxiale Wechselwirkung zwischen 3a-H und 4a-H enthält. Vorsicht war jedoch bei der Interpretation der Spektren der *cis*-Diole **5** und **26** geboten, die eine auffallende Kopplungskonstante von 7.8 Hz zwischen 4-OH und 4-H aufwiesen. Im Spektrum des Aklavinons-II (**4**) fällt auf, daß 3a-H und 3e-H sich kaum in der chemischen Verschiebung unterscheiden und das Signal als schmales Dublett (entartetes Quartett) bei $\delta = 2.40$ erscheint. Dieses auffallende Merkmal wurde auch am natürlichen Aklavinon-II beobachtet.

Die Massenspektren der synthetischen Aklavinone stimmen bis auf die Intensität einiger Signale sehr gut mit den abgebildeten Spektren für die Naturstoffe überein^{6,34}. Ein unterschiedliches Fragmentierungsmuster für die isomeren Verbindungen ist nicht festzustellen. Im Gegensatz zu den Anthracyclिनonen vom Typ A ist ein Retrodienprozeß nicht zu beobachten^{33,34}. Die meisten Fragmente lassen sich auf einfache Weise durch Abspaltung der Seitenkette oder Substituenten vom Molekularpeak oder dem Monoanhydro- oder Bisanhydroaklavinon erklären^{34,35} (s. Experimenteller Teil).

Dr. K. Eckardt (Jena) und Dr. T. Oki (Taketo, Japan) danke ich für Vergleichsproben, der BASF-, Bayer- und Hoechst-AG für Chemikalienspenden, dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung, Frau Doering für die Messung der Massenspektren und Frau Albrecht und Herrn Kluge für die Messung der ^1H -NMR-Spektren.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (korrigiert): Kofler-Schmelzpunktgerät. – UV-Spektren (in Methanol): Beckman-Spektralphotometer UV 5230 (sh = Schulter). – IR-Spektren (als KBr-Preßlinge): Perkin-Elmer-Gerät 1420. – ^1H -NMR-Spektren (in CDCl_3 , Tetramethylsilan als innerer Standard): Bruker HFX 90, WM 250 und WM 400. – Massenspektren: Varian-MAT-Gerät CH 7 (70 eV). – Schichtchromatographie: 1 mm Kieselgel 60 (Schleicher & Schüll).

3-(Acetoxymethyl)-1-(2,2-dimethylpropionyloxy)-8-methoxy-2-(3-oxopentyl)-9,10-anthrachinon (16b): Eine Suspension von 2.20 g (0.43 mmol) Benzylbromid **16a**⁸⁾ in 25 ml Essigsäure wurde mit 4.00 g wasserfreiem Natriumacetat versetzt und 1.5 h bei 100°C gerührt. Man goß die erkaltete Lösung auf 200 ml Eis/Wasser, extrahierte die Mischung zweimal mit je 200 ml Dichlormethan, wusch die organische Phase dreimal mit je 200 ml Wasser und zum Schluß mit verd.

Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Die mit Natriumsulfat getrocknete Lösung wurde i. Vak. eingengt und der Rückstand aus wenig Ether kristallisiert. Ausb. an **16b** 2.03 g (96%); Schmp. 112–113°C. – IR: 1754 (Acetat C=O), 1736 (Ester), 1717 (C=O), 1676 (Chinon), 1598 und 1587 cm⁻¹ (C=C). – UV: $\lambda_{\max}$ (lg ϵ) = 218 (4.49), 259 (4.54), 340 sh, 379 nm (3.75). – ¹H-NMR (90 MHz): δ = 1.06 (t; 3H, CH₂CH₃), 1.48 [s; 9H, COC(CH₃)₃], 2.15 (s; 3H, COCH₃), 2.42 (q; 2H, CH₂CH₃), 2.78–3.14 (m; 4H, 2 CH₂), 3.96 (s; 3H, OCH₃), 5.24 (s; 2H, CH₂), 7.30 (dd; 1H, 7-H), 7.63 (t; 1H, 6-H), 7.83 (dd; 1H, 7-H), 8.12 (s; 1H, 4-H).

C₂₈H₃₀O₈ (494.5) Ber. C 68.00 H 6.11 Gef. C 67.55 H 6.01

1-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)-8-methoxy-2-(3-oxopentyl)-9,10-anthrachinon (16c): Eine Lösung von 1.70 g (4.6 mmol) Benzylacetat **16b** in 50 ml Tetrahydrofuran wurde mit 20 ml 1 N NaOH versetzt und 3 h bei 20°C unter Stickstoff gerührt. Man goß auf 200 ml verd. Salzsäure, extrahierte die Suspension zweimal mit je 200 ml Dichlormethan und engte die Lösung i. Vak. zur Trockene ein. Aus wenig Ether kristallisierten 1.24 g (98%) des Benzylalkohols **16c** mit Schmp. 177–178°C. – IR: 1704 (C=O), 1671 (Chinon), 1628 (Chinon, chelatisiert), 1584 cm⁻¹ (C=C). – UV: $\lambda_{\max}$ (lg ϵ) = 288 (4.53), 257 (4.39), 280 sh, 404 sh, 419 (4.02), 436 nm sh. – ¹H-NMR (90 MHz): δ = 1.05 (t; 3H, CH₂CH₃), 2.47 (q; 2H, CH₂CH₃), 2.97 (mc; 4H, 2 CH₂), 4.10 (s; 3H, OCH₃), 4.82 (s; 2H, CH₂OH), 7.33 (dd; 1H, 7-H), 7.72 (t; 1H, 6-H), 7.79 (s; 1H, 4-H), 7.93 (dd; 1H, 7-H), 13.31 (s; 1H, OH).

C₂₁H₂₀O₆ (368.4) Ber. C 68.47 H 5.47 Gef. C 68.19 H 5.38

9,10-Dihydro-4-hydroxy-5-methoxy-9,10-dioxo-3-(3-oxopentyl)-2-anthracencarbonsäure (17a): Eine Lösung von 1.47 g (4.00 mmol) **16c** in 100 ml Eisessig wurde mit 0.80 g (8.0 mmol) Chromtrioxid, gelöst in 5 ml Wasser, und zwei Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt. Die Oxidation zur Säure **17a** verlief über ein unpolares Zwischenprodukt (Aldehyd) und war nach 4 h beendet (DC-Kontrolle). Man goß auf 300 ml Eis/Wasser und saugte nach 1 h den Niederschlag ab (0.98 g). Durch Ausschütteln der Mutterlauge mit Dichlormethan und Kristallisation aus wenig Ether gewann man zusätzlich 0.35 g der Säure **17a**; Ausb. 87%; Schmp. 228°C (Zers.). – IR: 1710 (CO₂H), 1670 (Chinon), 1626 (Chinon, cheliert), 1586 cm⁻¹ (C=C). – UV: $\lambda_{\max}$ (lg ϵ) = 227 (4.44), 261 (4.37), 396 sh, 418 (4.03), 429 nm sh.

9,10-Dihydro-4-hydroxy-5-methoxy-9,10-dioxo-3-(3-oxopentyl)-2-anthracencarbonsäure-methylester (17b): Eine Suspension von 17 mg der Säure **17a** in 5 ml Dichlormethan wurde mit 3 ml einer etherischen Lösung von Diazomethan (0.5 M) versetzt. Nach 10 min wurde das Lösungsmittel i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus wenig Ether kristallisiert. Ausb. quantitativ; Schmp. 194–195°C. – IR: 1718 (Ester), 1673 (Chinon), 1632 (Chinon, cheliert), 1586 cm⁻¹ (C=C). – UV: siehe **17a**. – ¹H-NMR (90 MHz): δ = 1.07 (t, J = 7.4 Hz; 3H, CH₂CH₃), 2.48 (q; 2H, CH₂CH₃), 2.78 (mc; 2H, CH₂), 3.25 (mc; 2H, CH₂), 3.95 (s; 3H, OCH₃), 4.07 (s; 3H, OCH₃), 7.35 (dd, $J_{6,8}$ = 1.2, $J_{6,7}$ = 8.4 Hz; 1H, 6-H), 7.73 (t; 1H, 7-H), 7.94 (dd, $J_{6,8}$ = 1.2, $J_{7,8}$ = 7.5 Hz; 1H, 8-H), 8.06 (s; 1H, 1-H), 13.39 (s; 1H, OH).

C₂₂H₂₀O₇ (396.4) Ber. C 66.66 H 5.09 Gef. C 66.29 H 4.97

9,10-Dihydro-4-hydroxy-5-methoxy-9,10-dioxo-3-(3-oxopentyl)-2-anthracenessigsäure-methylester (19): Eine Suspension von 420 mg (1.10 mmol) der Säure **17a** in 20 ml trockenem Dichlormethan wurde mit zwei Tropfen Pyridin und 300 mg Thionylchlorid versetzt und 2 h bei 20°C gerührt. Die vollständige Reaktion zum Säurechlorid wurde durch Versetzen einer Tüpfelprobe mit 1 ml trockenem Methanol und DC-Analyse des Esters **17b** geprüft. Das Lösungsmittel und überschüssiges Thionylchlorid wurden bei Raumtemp. i. Vak. entfernt (zum Schluß i. Ölpumpenvak.), der Rückstand in 5 ml Dichlormethan aufgenommen und bei 0°C mit 10 ml Tetrahydrofuran und 20 ml einer 0.5 M Diazomethan-Lösung in Ether versetzt. Nach 30 min bei 10°C wurde das Lösungsmittel i. Vak. bei Raumtemp. abgedampft, der Rückstand in 20 ml trockenem Metha-

nel aufgenommen, mit 200 mg Silberoxid versetzt und unter Rückfluß gekocht. Die Reaktion wurde nach vollständiger Umsetzung des Diazoketons **18** (DC-Kontrolle, 1–2 h) abgebrochen, das Lösungsmittel nach Filtrieren i. Vak. abgedampft und der Rückstand über eine kurze Kieselgelsäule (15 × 2 cm) chromatographiert. Aus der Fraktion mittlerer Polarität kristallisierten aus wenig Ether 257 mg (57%) des Ketoesters **19** mit Schmp. 158–159°C. – IR: 1732 (Ester), 1708 (C=O), 1670 (Chinon), 1627 (Chinon, cheliert), 1584 cm⁻¹ (C=C). – UV: $\lambda_{\max}$ (lg ϵ) = 228 (4.56), 258 (4.40), 281 sh, 405 sh, 417 (4.04), 427 nm sh. – ¹H-NMR (90 MHz): δ = 1.02 (t; 3H, CH₂CH₃), 2.42 (q; 2H, CH₂CH₃), 2.64–3.11 (m; 4H, 2 CH₃), 3.68 (s; 3H, OCH₃), 4.03 (s; 2H, CH₂), 7.31 (dd; 1H, 6-H), 7.56 (s; 1H, 1-H), 7.68 (t; 1H, 7-H), 7.91 (dd; 1H, 8-H), 13.39 (s; 1H, OH). – MS (180°C): m/e = 411 (11%, M⁺ + 1), 410 (28, M⁺), 392 (11), 379 (11), 363 (6), 353 (36), 354 (100), 353 (37), 340 (17), 321 (24), 307 (25), 293 (38), 279 (30).

C₂₃H₂₂O₇ (410.5) Ber. C 67.30 H 5.42 Gef. C 67.06 H 5.32

c-2-Ethyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-t-2,5-dihydroxy-7-methoxy-6,11-dioxo-r-1-naphthacencarbonsäure-methylester (**21**): Eine Lösung von 100 mg (0.24 mmol) Ketoester **19** in 3 ml Pyridin wurde mit 20 ml trockenem Methanol und bei –15°C unter Stickstoff mit 1 ml Benzyltrimethylammonium-methoxid (Triton B, 40proz. in Methanol) versetzt. Nach 90 min bei –15°C war das Ausgangsmaterial umgesetzt (DC-Kontrolle), und die Lösung wurde auf eiskalte verd. Salzsäure gegossen. Man extrahierte dreimal mit je 20 ml Dichlormethan, wusch die organische Phase mit verd. Salzsäure und Wasser und dampfte die mit Natriumsulfat getrocknete Lösung i. Vak. zur Trockene ein. Der Rückstand wurde in 1 ml Dichlormethan aufgenommen und mit 6 ml Ether versetzt. Der Niederschlag (66 mg) wurde abgesaugt und lieferte bei erneuter Kristallisation aus Dichlormethan/Ether 58 mg des isomerenfreien Cyclisierungsprodukts **21**. Durch Schichtchromatographie der Mutterlauge (s. unten) wurden weitere 8 mg **21** gewonnen. Ausb. 66%; Schmp. 236–238°C. – IR: 1732 (Ester), 1668 (Chinon), 1628 (Chinon, cheliert), 1584 cm⁻¹ (C=C). – UV: $\lambda_{\max}$ (lg ϵ) = 230 (4.61), 258 (4.34), 402 sh, 417 (4.05), 435 nm sh. – ¹H-NMR (400 MHz): δ = 1.07 (t, J = 7.6 Hz; 3H, CH₂CH₃), 1.61 (mc; 1H, CH₂CH₃), 1.70 (mc; 1H, CH₂CH₃), 1.92 (dt; 1H, 3e-H), 2.30 (ddd; 1H, 3a-H), 2.85 (ddd; 1H, 4a-H), 3.06 (ddd; 1H, 4e-H), 3.73 (s; 3H, CO₂CH₃), 3.94 (br. s; 1H, 1-H), 4.08 (s; 3H, OCH₃), 7.61 (dd; 1H, 8-H), 7.75 (s; 1H, 12-H), 7.97 (t; 1H, 9-H), 7.97 (dd; 1H, 10-H), 13.45 (s; 1H, OH). – MS (180°C): m/e = 411 (9%, M⁺ + 1), 410 (34, M⁺), 392 (54, M⁺ – H₂O), 378 (12, M⁺ – CH₃OH), 363 (28), 354 (61), 349 (37), 333 (100, M⁺ – H₂O – CO₂CH₃), 321 (67), 308 (58), 293 (81), 279 (50).

C₂₃H₂₂O₇ (410.5) Ber. C 67.30 H 5.42 Gef. C 67.23 H 5.31

t-2-Ethyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-c-2,5-dihydroxy-7-methoxy-6,11-dioxo-r-1-naphthacencarbonsäure-methylester (**24**): Die Mutterlauge nach Abtrennung des Hauptprodukts **21** (s. oben) wurde schichtchromatographisch aufgetrennt (Dichlormethan/1% Methanol, fünffache Entwicklung). Aus der polaren Zone isolierte man 8 mg **21** und aus der unpolaren Zone 17 mg (17%) **24**; Schmp. 173–175°C (Ether). Die Cyclisierung des Ketoesters **19** (45 mg) mit 2 ml Pyridin und 0.2 ml Triton B (5 min; Aufarbeitung s. oben) lieferte 28 mg (62%) **24** und 14 mg (31%) **21**. – IR: 3450 (OH), 1729 (Ester), 1668 (Chinon), 1629 (Chinon, cheliert), 1583 cm⁻¹ (C=C). – ¹H-NMR (400 MHz): δ = 0.97 (t; 3H, CH₂CH₃), 1.54 (mc; 2H, CH₂CH₃), 1.80 (quint, J_{gem} = 13.6, J = 6.8 Hz; 1H, 3e-H), 2.16 (quint, J_{gem} = 13.6, J = 7.0 Hz; 1H, 3a-H), 2.77 (dt, J_{gem} = 19.3, J = 7.0 Hz; 1H, 4a-H), 2.90 (s; 1H, 2-OH), 3.09 (dt, J_{gem} = 19.3, J = 6.5 Hz; 1H, 4e-H), 3.89 (s; 3H, OCH₃), 3.92 (s; 1H, 1-H), 4.07 (s; 3H, OCH₃), 7.36 (dd, $J_{8,10}$ = 1.0, $J_{8,9}$ = 8.4 Hz; 1H, 8-H), 7.54 (s; 1H, 12-H), 7.74 (t; 1H, 9-H), 7.97 (dd, $J_{8,10}$ = 1.0, $J_{9,10}$ = 7.5 Hz; 1H, 10-H), 13.41 (s; 1H, OH).

C₂₃H₂₂O₇ Ber. 410.1365 Gef. 410.136 ± 3 ppm (MS)

2-Ethyl-6,11-dihydro-5-hydroxy-7-methoxy-6,11-dioxo-1-naphthacencarbonsäure-methylester (**20a**): 20.5 mg (0.05 mmol) des Ketoesters **19** wurden wie oben beschrieben mit 3 ml Pyridin und

0.3 ml Triton B bei 0°C umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte erst nach 1 h. Neben 7.0 mg **24**, 4.2 mg **21** und 0.8 mg **22** (s. unten) wurden 2.2 mg des unpolaren Naphthacenchinons **20a** isoliert; Schmp. 218–219°C (Ether/Petrolether). – ¹H-NMR (400 MHz): δ = 0.86 (t, *J* = 7.5 Hz; 3 H, CH₂CH₃), 2.83 (q; 2 H, CH₂CH₃), 4.11 (s; 6 H, 2 OCH₃), 7.41 (dd, *J*_{8,10} = 0.9, *J*_{8,9} = 8.5 Hz; 1 H, 8-H), 7.58 (d, *J*_{3,4} = 8.6 Hz; 1 H, 3-H), 7.79 (t; 1 H, 9-H), 8.06 (dd, *J*_{8,10} = 0.9, *J*_{9,10} = 7.5 Hz; 1 H, 10-H), 8.19 (s; 1 H, 12-H), 8.57 (d, *J*_{3,4} = 8.6 Hz; 1 H, 4-H), 14.90 (s; 1 H, OH). – MS (190°C): *m/e* = 391 (47%, M⁺ + 1), 390 (100, M⁺), 375 (46), 372 (36), 358 (72), 340 (29), 329 (15), 312 (26), 299 (10).

c-2-Ethyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-*t*-2,5,7-trihydroxy-6,11-dioxo-*r*-1-naphthacencarbonsäuremethylester (**3**); (±)-4-Desoxyaklavinon: Eine Lösung von 41.0 mg (0.1 mmol) Monomethylether **21** in 10 ml Dichlormethan wurde mit 100 mg Aluminiumchlorid versetzt und 6 h bei 20°C gerührt (DC-Kontrolle). Der Aluminium-Komplex wurde durch Versetzen mit 10 ml 1 N HCl und Rühren (2 h) zersetzt und das Produkt durch Ausschütteln mit Dichlormethan (dreimal mit je 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N HCl gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft und der Rückstand aus wenig Ether kristallisiert. Ausb. 38.3 mg (97%); Schmp. 119–121°C. – IR: 3560–3440 (OH), 1726 (Ester), 1669 (Chinon), 1621 (Chinon, cheliert), 1600, 1570 cm⁻¹ (C=C). – ¹H-NMR (400 MHz): δ = 1.06 (t; 3 H, CH₂CH₃), 1.60 (sext, *J*_{gem} = 14.2, *J* = 7.6 Hz; 1 H, CH₂CH₃), 1.72 (sext; 1 H, CH₂CH₃), 1.93 (ddt; *J*_{gem} = 14.0, *J*_{1,3e} = 2.0, *J*_{3e,4e} = 2.2, *J*_{3e,4a} = 7.2 Hz; 1 H, 3e-H), 2.30 (ddd, *J*_{gem} = 14.0, *J*_{3a,4a} = 10.7, *J*_{3a,4e} = 7.0; 1 H, 3a-H), 2.85 (ddd, *J*_{gem} = 19.2, *J*_{3a,4a} = 10.7, *J*_{3e,4a} = 7.2 Hz; 1 H, 4a-H), 3.07 (ddd, *J*_{gem} = 19.2, *J*_{3e,4e} = 2.2, *J*_{3a,4e} = 7.0 Hz; 1 H, 4e-H), 3.60 (s; 3 H, OCH₃), 3.95 (br. s; 1 H, 1-H), 7.31 (dd, *J*_{8,10} = 1.0, *J*_{8,9} = 8.4 Hz; 1 H, 8-H), 7.70 (s; 1 H, 12-H), 7.72 (t; 1 H, 9-H), 7.85 (dd, *J*_{8,10} = 1.0, *J*_{9,10} = 7.6 Hz; 1 H, 10-H), 12.15 und 12.57 (je s; je 1 H, 2 OH). – UV: λ_{max} (lg ε) = 230 (4.61), 258 (4.34), 402 sh, 417 (4.05), 435 nm sh. – MS (130°C): *m/e* = 397 (2%, M⁺ + 1), 396 (19, M⁺), 378 (41, M⁺ – H₂O), 367 (8, M⁺ – C₂H₅), 364 (22), 349 (29), 340 (25), 319 (100, M⁺ – H₂O – CO₂CH₃), 307 (93), 291 (33).

t-2-Ethyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-*c*-2,5,7-trihydroxy-6,11-dioxo-*r*-1-naphthacencarbonsäuremethylester (**25**): Wie unter **3** beschrieben, erhielt man aus 30.1 mg **24** 27.7 mg (96%) des Bisphe-nols **25** mit Schmp. 116–117°C. – IR: 3470 (br., OH), 1731 (Ester), 1670 (Chinon), 1618 (Chinon, cheliert), 1570 cm⁻¹ (C=C). – UV: λ_{max} (lg ε) = 226 (4.52), 259 (4.41), 283 sh, 398 sh, 416 (4.03), 434 nm sh. – ¹H-NMR (400 MHz): δ = 0.97 (t; 3 H, CH₂CH₃), 1.55 (mc; 2 H, CH₂CH₃), 1.82 (quint, *J*_{gem} = 13.6, *J* = 6.8 Hz; 1 H, 3e-H), 2.28 (quint, *J*_{gem} = 13.6, *J* = 7.0 Hz; 1 H, 3a-H), 2.80 (dt, *J*_{gem} = 19.3, *J* = 7.0 Hz; 1 H, 4a-H), 2.95 (dt, *J*_{gem} = 19.3, *J* = 6.5 Hz; 1 H, 4e-H), 3.02 (s; 1 H, 2-OH), 3.82 (s; 3 H, OCH₃), 3.90 (s; 1 H, 1-H), 7.30 (dd, *J*_{8,10} = 1.0, *J*_{8,9} = 8.4 Hz; 1 H, 8-H), 7.60 (s; 1 H, 12-H), 7.66 (t; 1 H, 9-H), 7.83 (dd, *J*_{8,10} = 1.0, *J*_{9,10} = 7.5 Hz; 1 H, 10-H), 12.12 und 12.56 (je s; je 1 H, 2 OH). – MS (170°C): *m/e* = 396 (5%, M⁺), 378 (39, M⁺ – H₂O), 367 (8, M⁺ – C₂H₅), 365 (9), 364 (9), 349 (17, M⁺ – H₂O – C₂H₅), 340 (19), 336 (11), 319 (100, M⁺ – H₂O – CO₂CH₃), 307 (64), 291 (34), 279 (61), 265 (27).

3 und **25**: C₂₂H₂₀O₇ (396.121) Gef. 396.121 ± 3 ppm (MS)

c-2-Ethyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-*t*-2,4,5-trihydroxy-7-methoxy-6,11-dioxo-*r*-1-naphthacencarbonsäuremethylester (**22**); (±)-7-*O*-Methylaklavinon: Eine Lösung von 12.3 mg (0.03 mmol) **21** in 50 ml trockenem Tetrachlormethan (Lösung durch Aufkochen) wurde bei ca. 50°C mit 1 ml einer 0.15 M Lösung von Brom in Tetrachlormethan versetzt und 10 min mit einer 300-Watt-Lampe bestrahlt (DC-Kontrolle). Das Lösungsmittel und überschüssiges Brom wurden i. Vak. abgedampft, der Rückstand in 10 ml Tetrahydrofuran aufgenommen, mit 10 ml Wasser versetzt und 30 min gerührt. Man extrahierte die Lösung nach Versetzen mit 20 ml Wasser dreimal mit je 10 ml Dichlormethan und engte die mit Natriumsulfat getrockneten organischen Phasen i. Vak. zur Trockene ein. Der Rückstand wurde schichtchromatographisch aufgetrennt (1 mm Kieselgel,

Dichlormethan/2% Methanol, dreifache Entwicklung). Neben geringen Mengen Aromatisierungsprodukt **20a** und unpolaren, nicht identifizierten violetten Nebenprodukten isolierte man aus der Zone mittlerer Polarität 9.2 mg (72%) racemischen Aklavinon-methylether **22** mit Schmp. 214–215°C. – IR: 3460 (OH), 1730 (Ester), 1668 (Chinon), 1632 (Chinon, cheliert), 1583 cm^{-1} (C=C). – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): δ = 1.09 (t, J = 7.3 Hz; 3 H, CH_2CH_3), 1.57 (sext; 1 H, CH_2CH_3), 1.72 (sext, $J_{\text{gem}} = 14.2$, J = 7.3 Hz; 1 H, CH_2CH_3), 2.27 (dt, $J_{\text{gem}} = 15.1$ Hz; 1 H, 3e-H), 2.55 (ddd, $J_{\text{gem}} = 15.1$, $J_{3a,4} = 5.3$, $J_{4\text{-OH},3a} = 1.5$ Hz; 1 H, 3a-H), 3.40 (mc; 1 H, 4-OH), 3.71 (s; 3 H, CO_2CH_3), 3.84 (s; 1 H, 2-OH), 4.10 (br. s; 4 H, OCH_3 und 1-H), 5.42 (mc; 1 H, 4-H), 7.41 (dd, $J_{8,9} = 8.5$, $J_{8,10} = 1.0$ Hz; 1 H, 8-H), 7.70 (s; 1 H, 12-H), 7.80 (t; 1 H, 9-H), 8.00 (dd, $J_{8,10} = 1.0$, $J_{9,10} = 7.6$ Hz; 1 H, 10-H), 13.77 (s; 1 H, OH). – MS (220°C): m/e = 427 (6%, $\text{M}^+ + 1$), 426 (22, M^+), 408 (15, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 390 (100, $\text{M}^+ - 2 \text{H}_2\text{O}$), 379 (10), 376 (27), 375 (22), 349 (20, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{CO}_2\text{CH}_3$), 335 (25).

c-2-Ethyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-*t*-2,*c*-4,5-trihydroxy-7-methoxy-6,11-dioxo-*r*-1-naphthacencarbonsäure-methylester (**23**): Aus der polaren Zone der Chromatographie (s. unter **22**) wurden 0.8 mg (6%) des *trans*-2,4-Diols **23** mit Schmp. 210–213°C isoliert. – UV: s. **22**. – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): δ = 1.09 (t, J = 7.3 Hz; 3 H, CH_2CH_3), 1.7 (mc; 2 H, CH_2CH_3), 2.42 (d, entartetes q; 2 H, 3-H), 3.74 (s; 3 H, CO_2CH_3), 3.93 (s; 1 H, OH), 4.10 (s; 3 H, OCH_3), 4.22 (d, $J_{1,3e} = 1.4$ Hz; 1 H, 1-H), 5.34 (br. t, $J_{\text{gesamt}} = 17.5$ Hz; 1 H, 4-H), 7.39 (dd, $J_{8,9} = 8.5$, $J_{8,10} = 0.9$ Hz; 1 H, 8-H), 7.66 (s; 1 H, 12-H), 7.78 (t; 1 H, 9-H), 7.98 (dd, $J_{8,10} = 0.9$, $J_{9,10} = 7.7$ Hz; 1 H, 10-H), 13.94 (s; 1 H, OH).

t-2-Ethyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-*c*-2,*c*-4,5-trihydroxy-7-methoxy-6,11-dioxo-*r*-1-naphthacencarbonsäure-methylester (**26**): Wie unter **22** beschrieben, wurden 8.2 mg (0.02 mmol) **24** bromiert und hydrolysiert. Aus der *polaren* Zone der Schichtchromatographie erhielt man 1.4 mg (16%) des 7-*O*-Methylaklavinons-I mit Schmp. 209–210°C. – IR: s. **27**. – UV: s. **22**. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): δ = 1.03 (t, J = 7.4 Hz; 3 H, CH_2CH_3), 1.59 (sext, $J_{\text{gem}} = 13.9$ Hz; 1 H, CH_2CH_3), 1.69 (sext, 1 H, CH_2CH_3), 1.92 (dd, $J_{\text{gem}} = 14.4$, $J_{3,4} = 5.4$ Hz; 1 H, 3-H), 2.48 (dd, $J_{\text{gem}} = 14.4$, $J_{3,4} = 3.2$ Hz; 1 H, 3-H), 3.87 (s; 1 H, 1-H), 3.94 (s; 3 H, CO_2CH_3), 4.10 (d, $J_{2\text{-OH},3} = 1.4$ Hz; 1 H, 2-OH), 4.08 (s; 3 H, OCH_3), 4.32 (d, $J_{4,4\text{-OH}} = 7.8$ Hz; 1 H, 4-OH), 5.18 (mc, dd nach Austausch; 1 H, 4-H), 7.38 (dd, $J_{8,10} = 0.9$, $J_{8,9} = 8.5$ Hz; 1 H, 8-H), 7.50 (s; 1 H, 12-H), 7.76 (t; 1 H, 9-H), 7.95 (dd, $J_{8,10} = 0.9$, $J_{9,10} = 7.7$ Hz; 1 H, 10-H), 13.65 (s; 1 H, OH).

t-2-Ethyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-*c*-2,*t*-4,5-trihydroxy-7-methoxy-6,11-dioxo-*r*-1-naphthacencarbonsäure-methylester (**27**): Aus der *weniger polaren* Zone der Chromatographie (über der Verbindung **26**, s. oben) wurden 5.1 mg (60%) des *trans*-2,4-Diols **27** mit Schmp. 207–208°C isoliert. – IR: 1929 (Ester), 1665 (Chinon), 1632 (Chinon, cheliert), 1583 cm^{-1} (C=C). – UV: s. **22**. – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): δ = 1.04 (t, J = 7.5 Hz; 3 H, CH_2CH_3), 1.69 (q; 2 H, CH_2CH_3), 1.87 (ddd, $J_{\text{gem}} = 13.8$, $J_{3,4} = 7.0$, $J_{2\text{-OH},3} = 1.1$ Hz; 1 H, 3-H), 2.60 (dd, $J_{\text{gem}} = 13.8$, $J_{3,4} = 7.0$ Hz; 1 H, 3-H), 3.10 (d, $J_{2\text{-OH},3} = 1.1$ Hz; 1 H, 2-OH), 3.90 (s; 3 H, CO_2CH_3), 3.98 (d, $J_{3,4\text{-OH}} = 2.0$ Hz; 1 H, 4-OH), 4.02 (s; 1 H, 1-H), 4.09 (s; 3 H, OCH_3), 5.41 (td, $J_{\text{gesamt}} = \text{ca. } 16$ Hz; 1 H, 4-H), 7.40 (dd, $J_{8,9} = 8.5$, $J_{8,10} = 0.9$ Hz; 1 H, 8-H), 7.49 (s; 1 H, 12-H), 7.77 (t; 1 H, 9-H), 7.96 (dd, $J_{8,10} = 0.9$, $J_{9,10} = 7.7$ Hz; 1 H, 10-H), 13.85 (s; 1 H, OH). – MS (200°C): m/e = 426 (1%, M^+), 408 (25, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 390 (48, $\text{M}^+ - 2 \text{H}_2\text{O}$), 379 (85), 357 (23), 349 (100), 335 (63), 320 (38), 302 (43), 291 (33), 274 (20).

22, 23, 26 und 27: $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_8$ Ber. 426.1314 Gef. 426.131 ± 3 ppm (MS)

c-2-Ethyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-*t*-2,*t*-4,5,7-tetrahydroxy-6,11-dioxo-*r*-1-naphthacencarbonsäure-methylester (**1a**); ($\pm$)-Aklavinon: Wie unter **22** beschrieben, wurden 8.5 mg (0.021 mmol) 4-Desoxyaklavinon (**3**) bromiert und hydrolysiert. Nach schichtchromatographischer Trennung erhielt man aus der Zone mittlerer Polarität 6.8 mg (77%) racemisches Aklavinon (**1a**) mit

Schmp. 208–209 °C (Lit.¹⁴): 210–213, Lit.¹⁵): 203–206, Lit.¹⁶): 205–206, Lit.¹⁷): 207–209, Lit.¹⁸): 209–211 °C). Das Syntheseprodukt **1a** stimmte in seinen chromatographischen und spektroskopischen Eigenschaften mit einer Vergleichsprobe des Naturstoffs überein. – IR: 3430 (OH), 1725 (Ester), 1669 (Chinon), 1623 (Chinon, cheliert), 1606, 1573 cm⁻¹ (C=C). – UV: $\lambda_{\max}$ (lg ϵ) = 228 (4.60), 256 (4.41), 288 (3.98), 409 sh, 431 (4.09), 440 nm sh. – ¹H-NMR (250 MHz): δ = 1.10 (t, J = 7.3 Hz; 3 H, CH₂CH₃), 1.57 (sext, dt, J_{gem} = 14.2, J = 7.3 Hz; 1 H, CH₂CH₃), 1.73 (sext; 1 H, CH₂CH₃), 2.27 (dt, J_{gem} = 15.1, $J_{1,3e}$ = 1.4, $J_{3e,4}$ = 1.4 Hz; 1 H, 3e-H), 2.55 (ddd, J_{gem} = 15.1, $J_{1,3a}$ = 5.3, $J_{4\text{-OH},3a}$ = 1.5 Hz; 1 H, 3a-H), 3.36 (dd, $J_{4\text{-OH},4}$ = 3.4, $J_{4\text{-OH},3a}$ = 1.5 Hz; 1 H, 4-OH), 3.71 (s; 3 H, OCH₃), 3.84 (s; 1 H, 2-OH), 4.10 (d, $J_{1,3e}$ = 1.4 Hz; 1 H, 1-H), 5.39 (mc, nach Austausch mit D₂O dd; 1 H, 4-H), 7.33 (dd, $J_{8,9}$ = 8.5, $J_{8,10}$ = 1.1 Hz; 1 H, 8-H), 7.71 (t; 1 H, 9-H), 7.73 (br. s, $J_{1,12}$ = $J_{4,12}$ = 0.4 Hz; 1 H, 12-H), 7.85 (dd, $J_{8,10}$ = 1.1, $J_{9,10}$ = 7.5 Hz; 1 H, 10-H), 11.98 (s; 1 H, 7-OH), 12.76 (s; 1 H, 5-OH).

c-2-Ethyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-*t*-2,*c*-4,5,7-tetrahydroxy-6,11-dioxo-*r*-1-naphthacencarbon-säure-methylester (**4**); ($\pm$)-Aklavinon-II: Aus der polarsten Zone der Chromatographie (s. oben) wurden 0.6 mg (7%) racemisches Aklavinon-II (**4**) mit Schmp. 199–200 °C isoliert. – Die spektroskopischen Daten stimmten mit den Literaturangaben für den Naturstoff überein^{6,12}). – IR und UV s. **1a**. – ¹H-NMR (400 MHz): δ = 1.07 (t, J = 7.3 Hz; 3 H, CH₂CH₃), 1.68 (mc; 2 H, CH₂CH₃), 2.40 (d, entartetes q; 2 H, 3-H), 3.76 (s; 3 H, OCH₃), 3.93 (s; 1 H, 2-OH), 4.04 (d, $J_{1,3e}$ = 1.4 Hz; 1 H, 1-H), 5.32 (dt, J_{gesamt} = 17.5 Hz; 1 H, 4-H), 7.32 (dd, $J_{8,9}$ = 8.5, $J_{8,10}$ = 1.1 Hz; 1 H, 8-H), 7.69 (s; 1 H, 12-H), 7.70 (t; 1 H, 9-H), 7.85 (dd, $J_{8,10}$ = 1.1, $J_{9,10}$ = 7.5 Hz; 1 H, 10-H), 11.97 (s; 1 H, 7-OH), 12.95 (s; 1 H, 5-OH). – MS (160 °C): m/e = 412 (1%, M⁺), 394 (7, M⁺ – H₂O), 376 (100, M⁺ – 2 H₂O), 365 (19, M⁺ – H₂O – C₂H₅), 361 (94, M⁺ – 2 H₂O – CH₃), 345 (70), 344 (75), 335 (32), 317 (27, M⁺ – 2 H₂O – CO₂CH₃), 306 (29), 278 (33).

2-Ethyl-6,11-dihydro-5,7-dihydroxy-6,11-dioxo-1-naphthacencarbon-säure-methylester (**20b**); Bisanhydroaklavinon: Aus mehreren Hydroxylierungen des 4-Desoxyaklavinons (**3**) und der epimeren Verbindung **25** (insgesamt 71 mg) wurden 3.1 mg (4%) des Bisanhydroaklavinons (**20b**) mit Schmp. 223–224 °C isoliert. Das synthetische Material war identisch mit einer Vergleichsprobe, die aus natürlichem Material bereitet wurde³²). – ¹H-NMR (400 MHz): δ = 1.33 (t, J = 7.5 Hz; 3 H, CH₂CH₃), 2.83 (q; 2 H, CH₂CH₃), 4.11 (s; 3 H, OCH₃), 7.31 (dd, $J_{8,10}$ = 0.9, $J_{8,9}$ = 8.5 Hz; 1 H, 8-H), 7.60 (d, $J_{3,4}$ = 8.5 Hz; 1 H, 3-H), 7.70 (t; 1 H, 9-H), 7.89 (d, $J_{8,10}$ = 0.9, $J_{9,10}$ = 7.5 Hz; 1 H, 10-H), 8.23 (s; 1 H, 12-H), 8.53 (d, $J_{3,4}$ = 8.5 Hz; 4-H), 12.24 und 13.72 (je s; je 1 H, 2 OH). – MS (190 °C): m/e = 377 (46%, M⁺ + 1), 376 (100, M⁺), 362 (33), 361 (83), 345 (62), 344 (66), 316 (46), 297 (15), 287 (10), 271 (9).

t-2-Ethyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-*c*-2,*t*-4,5,7-tetrahydroxy-6,11-dioxo-*r*-1-naphthacencarbon-säure-methylester (**6**): Wie unter **22** beschrieben, wurden 12 mg (0.03 mmol) **25** hydroxyliert. Aus der polaren Hauptfraktion erhielt man 9.7 mg (78%) eines Produktes, das nach dem ¹H-NMR-Spektrum noch 20% der Verbindung **5** enthielt. Das Nebenprodukt **5** wurde durch dreimalige Kristallisation aus Dichlormethan/Ether abgetrennt. Schmp. 205–207 °C. – IR: 3480 (br., OH), 1728 (Ester), 1667 (Chinon), 1623 (Chinon, cheliert), 1604 und 1570 cm⁻¹ (C=C). – UV: s. **1a**. – ¹H-NMR (400 MHz): δ = 1.04 (t, J = 7.5 Hz; 3 H, CH₂CH₃), 1.70 (q; 2 H, CH₂CH₃), 1.88 (ddd, J_{gem} = 14.0, $J_{3,4}$ = 7.0, $J_{2\text{-OH},3}$ = 1.6 Hz; 1 H, 3-H), 2.61 (dd, J_{gem} = 14.0, $J_{3,4}$ = 7.0 Hz; 1 H, 3-H), 3.10 (d, J = 1.5 Hz; 1 H, 2-OH), 3.82 (d, J = 2.4 Hz; 1 H, 4-OH), 3.91 (s; 3 H, OCH₃), 4.02 (s; 1 H, 1-H), 5.41 (td, J_{gesamt} = 16.5 Hz; 1 H, 4-H), 7.33 (dd, $J_{8,9}$ = 8.5, $J_{8,10}$ = 1.1 Hz; 1 H, 8-H), 7.57 (s; 1 H, 12-H), 7.77 (t; 1 H, 9-H), 7.87 (dd, $J_{8,10}$ = 1.1, $J_{9,10}$ = 7.5; 1 H, 10-H), 11.96 (s; 1 H, 7-OH), 12.87 (s; 1 H, 5-OH). – MS (200 °C): m/e = 412 (5%, M⁺), 394 (43, M⁺ – H₂O), 376 (93, M⁺ – 2 H₂O), 365 (78, M⁺ – H₂O – C₂H₅), 335 (100), 321 (22), 319 (21), 306 (27).

1a, **4** und **6**: C₂₂H₂₀O₈ Ber. 412.1158 Gef. 412.116 ± 3 ppm (MS)

t-2-Ethyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-*c*-2,*c*-4,5,7-tetrahydroxy-6,11-dioxo-*r*-1-naphthacencarbon-säure-methylester (5); (±)-Aklavinon-*I*: Die Mutterlauge aus der ersten Kristallisation (s. oben) wurde i. Vak. eingedampft (1.5 mg) (Rückstand: Schmp. 189–191 °C). Das ¹H-NMR-Spektrum zeigte ein Gemisch an, das zu etwa 60% aus 5 und zu 40% aus 6 bestand. – ¹H-NMR (400 MHz): δ = 1.04 (t; 3H, CH₂CH₃), 1.6–1.7 (mc; 2H, CH₂CH₃), 1.93 (dd, *J*_{gem} = 14.4, *J*_{3,4} = 5.4 Hz; 1H, 3-H), 2.51 (dd, *J*_{gem} = 14.4, *J*_{3,4} = 3.2 Hz; 1H, 3-H), 3.90 (s; 1H, 1-H), 3.98 (s; 3H, OCH₃), 4.17 (d, *J* = 1.6 Hz; 1H, 2-OH), 4.41 (d, *J*_{4-OH,4} = 7.8 Hz; 1H, 4-OH), 5.18 (mc, 1H, 4-H), 7.33 (dd, *J*_{8,9} = 0.9, *J*_{8,10} = 8.5 Hz; 1H, 8-H), 7.56 (s; 1H, 12-H), 7.72 (t; 1H, 9-H), 7.86 (dd, *J*_{8,10} = 0.9, *J*_{9,10} = 7.7 Hz; 1H, 10-H), 12.03 (s; 1H, 7-OH), 12.72 (s; 1H, 5-OH).

- 1) XXII. Mitteilung: K. Krohn und B. Behnke, Liebigs Ann. Chem. **1983**, 1818.
- 2) ^{2a}) Isolierung: F. Strelitz, H. Flon, U. Weiss und I. N. Asheshov, J. Bacteriol. **72**, 90 (1956). – ^{2b}) Strukturauklärung: V. Kumar, W. A. Remers und R. Grulich, J. Antibiotics **30**, 881 (1977).
- 3) T. Oki, J. Antibiotics **30**, S-70 (1977).
- 4) Zusammenfassung: T. Oki, in Anthracycline Antibiotics (H. S. El Khadem), S. 75, Academic Press, New York 1982.
- 5) W. D. Ollis, I. O. Sutherland und P. L. Veal, Proc. Chem. Soc., London **1960**, 349.
- 6) K. Eckardt, D. Tresselt und J. Tax, Tetrahedron **30**, 3787 (1974).
- 7) F. Arcamone, G. Cassinelli, F. Di Matteo, S. Forenza, M. C. Ripamonti, G. Rivola, A. Viganani, J. Clardy und T. McCabe, J. Am. Chem. Soc. **102**, 1462 (1980).
- 8) K. Krohn, Liebigs Ann. Chem. **1981**, 2285.
- 9) A. Yoshimoto, T. Oki, T. Takeuchi und H. Umezawa, J. Antibiotics **33**, 1158 (1980).
- 10) H. Brockmann und J. Niemeyer, Chem. Ber. **101**, 2409 (1968).
- 11) H. Brockmann, H. Brockmann jr. und J. Niemeyer, Tetrahedron Lett. **1968**, 4719.
- 12) D. Tresselt, K. Eckardt und J. Tax, Tetrahedron **31**, 613 (1975).
- 13) T. Oki, A. Yoshimoto, Y. Matsuzawa, T. Takeuchi und H. Umezawa, J. Antibiotics **33**, 1331 (1980).
- 14) A. S. Kende und J. P. Rizzi, J. Am. Chem. Soc. **103**, 4247 (1981).
- 15) B. A. Pearlman, J. M. McNamara, I. Hasan, S. Hatakeyama, H. Sekizaki und Y. Kishi, J. Am. Chem. Soc. **103**, 4248 (1981).
- 16) P. N. Confalone und G. Pizzolato, J. Am. Chem. Soc. **103**, 4251 (1981).
- 17) T. Li und Y. L. Wu, J. Am. Chem. Soc. **103**, 7007 (1981).
- 18) R. K. Boeckman, jr. und F.-W. Sum, J. Am. Chem. Soc. **104**, 4604 (1982).
- 19) Ein erster Hinweis findet sich in der Cyclisierung des seco-ζ-Pyrromycinons zu ζ-Pyrromycinon durch Triethylamin. H. Brockmann, Fortschr. Chem. Org. Naturst. **21**, 121 (1963).
- 20) K. Krohn und M. Radeloff, Chem. Ber. **111**, 3823 (1978).
- 21) K. Krohn, Tetrahedron Lett. **1981**, 3219.
- 22) K. Krohn, Angew. Chem. **93**, 575 (1981); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **20**, 576 (1981).
- 23) K. Krohn und E. Broser, Liebigs Ann. Chem. **1982**, 1907.
- 24) Diplomarbeit E. Ebeling, Technische Univ. Braunschweig 1983.
- 25) K. Krohn und M. Klimars, unveröffentlicht.
- 26) W. E. Bachmann und J. C. Sheehan, J. Am. Chem. Soc. **62**, 2687 (1940).
- 27) K. Krohn und B. Behnke, Chem. Ber. **113**, 2994 (1980).
- 28) K. Krohn und E. Broser, unveröffentlicht. Anders verhalten sich bei analogen Reaktionen die Verbindungen mit Acetyl-Seitenkette (Daunomycinon-Derivate). S. auch D. Domínguez, R. J. Ardecky und M. P. Cava, J. Am. Chem. Soc. **105**, 1608 (1983).
- 29) Die Ergebnisse dieser Strukturermittlungen sind einer späteren Mitteilung vorbehalten.
- 30) H. Tanaka, T. Yoshioka, Y. Shimauchi, Y. Matsuzawa, T. Oki und T. Inui, J. Antibiotics **33**, 1323 (1980).
- 31) T. Tanaka, Y. Yoshioka, Y. Shimachi, Y. Matsushita, Y. Matsuzawa, T. Oki und T. Inui, J. Antibiotics **34**, 905 (1981).
- 32) Auf der Zersetzung zum Bisanhydroaklavinon (20b) beruht wahrscheinlich der von Kishi et al.¹⁵) beobachtete doppelte Schmelzpunkt von 203–206 und 223–228 °C von 1a.
- 33) H. Brockmann jr., H. Budzikiewicz, C. Djerassi, H. Brockmann und J. Niemeyer, Chem. Ber. **98**, 1260 (1965).
- 34) R. I. Reed und W. K. Reid, Tetrahedron **19**, 1817 (1963).
- 35) K. Eckardt, Chem. Ber. **100**, 2561 (1967).