

[Chem. Pharm. Bull.]
30(11)4186-4188(1982)

Chemische Studien über natürliche Anthrachinone. II.¹⁾ Synthese von Citreoroseine, Fallacinal und Fallacinal

YOSHIO HIROSE,^{*,a} YOSHIHISA SUEHIRO,^a YUMIKO FURUKAWA^a und TAKAO MURAKAMI^b

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University,^a 5-1, Oe-hon-machi, Kumamoto, 862, Japan and Faculty of Pharmaceutical Sciences, Science University of Tokyo,^b Funagawara, Shin-juku-ku, Tokyo, 160, Japan

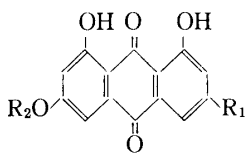
(Eingegangen am 4. Mai 1982)

The meltingpoint and infrared spectrum of synthesized 1,6,8-trihydroxy-3-hydroxymethylanthraquinone (II) were identical with those of citreoroseine (I) [ω -hydroxyemodin-III]. Synthesis of 1,3-diacetoxy-3-bromomethyl-6-methoxyanthraquinone (VIII) was established. And fallacinal (V) could be prepared by oxidation of fallacinal (IV).

Keywords—*Penicillium citreo-roseum* DIERCKX; *Xanthoria fallax* (HEPP.) ARN.; citreoroseine; fallacinal; fallacinal; 3-formyl-1,6,8-trihydroxyanthraquinone

Citreoroseine (I) ist von Posternak, *et al.*²⁾ aus *Penicillium citreo-roseum* DIERCKX isoliert worden, deren Struktur als 1,6,8-Trihydroxy-3-hydroxymethylanthrachinon (II) vorausgesetzt wurde. Andererseits ist auch ω -Hydroxyemodin (III) von Anslow, *et al.*³⁾ aus *Penicillium cyclospium* WESTLING isoliert worden, deren Struktur als II vorausgesetzt wurde. In den letzten Jahren ist auch I von Oshio⁴⁾ aus Rhabarber isoliert worden. In dieser Arbeit wird die Synthese von II beschrieben, um die Struktur von I [III] festzustellen.

Weiterhin sind Fallacinal (IV) und Fallacinal (V)⁵⁾ von Murakami aus *Xanthoria fallax* (HEPP.) ARN. isoliert worden, deren Strukturen als 1,8-Dihydroxy-3-hydroxymethyl-6-methoxyanthrachinon (VI) und 3-Formyl-1,8-dihydroxy-6-methoxyanthrachinon (VII) festgestellt wurden. Jedoch ist dabei wie folgt gezeigt worden:⁵⁾ (1) daß 1,8-Diacetoxy-6-methoxy-3-methylanthrachinon (VIII) sich zu VI überführen läßt ohne zwei Zwischenprodukte von 1,8-Diacetoxy-3-brommethyl-6-methoxyanthrachinon (IX) und 1,8-Diacetoxy-3-acetoxymethyl-6-methoxyanthrachinon (X) nachzuweisen; (2) daß V sich damit darstellen läßt, 1,8-Diacetoxy-3-chlorcarbonyl-6-methoxyanthrachinon (XI) erst mit Palladium-Kohlenstoff zu reduzieren und dann mit Natronlauge zu hydrolysieren. Hiermit geben wir die Nachprüfung, um die Darstellung von IX und X nachzuweisen. Nachfolgend berichten wir über die Synthese von IV und V.



I, II und III: R₁ = CH₂OH, R₂ = H
IV : R₁ = CH₂OH, R₂ = CH₃
V : R₁ = CHO, R₂ = CH₃

Fig. 1

Das von Emodin (XII) acetylierte Produkt, 1,6,8-Triacetoxy-3-methylanthrachinon (XIII), wurde mit katalytischem Benzoylperoxid und 1 moläquivalentem *N*-Bromsuccinimid (NBS) leicht in einziges 1,6,8-Triacetoxy-3-brommethylanthrachinon (XIV) umgesetzt. Das gewonnene Produkt, XIV, wurde mit Acetanhydrid und wasserfreiem Natriumacetat zu 1,6,8-Triacetoxy-3-acetoxymethylanthrachinon (XV), Schmp: 190—191°C,^{2,3)} überführt. Der Schmelzpunkt von XV stimmte mit den Literaturangaben^{2,3)} überein. Bei der Verseifung von XV mit verdünntem Alkali konnte II dargestellt werden. Das Infrarot (IR)-Spektrum von II stimmte mit dem des natürlichen I überein. Die Oxydation von II mit frisch präpariertem Mangandioxid ergab 3-Formyl-1,6,8-trihydroxyanthrachinon (XVI) in 69%iger Ausbeute.

Nummehr konnte auch VIII, wie oben erwähnt, mit 1 Moläquivalent von NBS in IX umgesetzt werden. Das gewonnene Produkt, IX, wurde mit Acetanhydrid und wasserfreiem

TABELLE I. Die δ -Werte von PMR-Spektren der Anthrachinonderivate

	4-H	5-H	2-H	7-H	3-CH ₃	3-CH ₂ -R	1, 6, 8- OOC-CH ₃	3-CHO	1,8-OH
XII ⁹⁾	7.43	7.01	7.01	6.48	2.36				
XIII	7.89	7.84	7.46	7.44	2.36		2.37 (1 u. 8)		
XIV	8.17	7.87	7.67	7.47		4.87 R=Br	2.33 (6)		
XV	8.07	7.86	7.60	7.50		5.27 R=OOC-CH ₃	2.40 (1 u. 8)		
						2.51	2.33 (6)		
II ¹⁾	7.57	7.17	7.05	6.51		4.57 R=OH	2.40 (1 u. 8)		11.97
						5.50	2.36 (6)		
XVI	8.01	7.74	7.11	6.52				10.07	

60 MHz; TMS: Standard; DMSO.

TABELLE II. Die δ -Werte von PMR-Spektren der Anthrachinonderivate

	4-H	5-H	2-H	7-H	6-OCH ₃	3-CH ₃	3-CH ₂ -R	3-CH (OOC-CH ₃) ₂	2, 8- OOC-CH ₃	1, 8- OH	3-CHO
XIX ^{a)}	7.54	7.26	7.01	6.61	3.91	2.42					
VIII ^{a)}	7.86	7.53	7.13	6.76	3.91	2.45			2.40 (1 u. 8)		
IX	8.15	7.68	7.43	7.08	3.92		4.40 R=Br		2.35 (1)		
X	8.01	7.52	7.52	7.14	3.94		5.21 R=OOC-CH ₃		2.38 (8)		
							2.13		2.36 (1 u. 8)		
VI	7.59	7.21	7.14	6.78	3.91		4.64 R=OH			12.00	
							5.50				
VI	8.13	7.80	7.27	6.91	3.95					12.04	10.11
XVIII	8.16	7.72	7.55	7.21	4.00			7.65 2.17	2.40 (1 u. 8)		

60 MHz; TMS: Standard; DMSO.

a) CDCl₃.

XVIII = 1,8-Diacetoxy-3-diacetoxymethyl-6-methoxyanthrachinon.

XIX = 1,8-Dihydroxy-6-methoxy-3-methylanthrachinon (Physcion bzw. Parietin).

Natriumacetat zu X überführt. Der Schmelzpunkt von X stimmte mit den Literaturangaben,⁵⁾ Fallacinal-triacetat (XVII), überein. Bei der Verseifung mit verdünntem Alkali konnte X glatt in VI überführt werden. Die Oxydation von VI mit frisch präpariertem Mangandioxid ergab VII. Der Schmelzpunkt und das IR-Spektrum von VI und VII stimmten mit denen der entsprechenden Naturstoffe, IV and V, überein.

Die δ -Werte⁶⁾ der Protonenresonanz (PMR)-Spektren der synthetisierten Anthrachinone wurden in Tabelle I und II zusammengestellt.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte werden auf einem Mikroheizungsapparat von Yanagimoto Co. bestimmt und sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit einem IR-Spektrophotometer, Modell 701-G von Japan Spektroskop Co. (Jasco) Ltd., die PMR-Spektren mit einem Kernresonanzgerät, Modell LNM-PMX-60 von Japan Electron Optics Lab. (JEOL) Co. bei 60 MHz mit Tetramethylsilan (TMS) als interner Standard und die Massen(MS)-Spektren mit einem MS-Spektrometer, Modell JEOL-JMS-01 von JEOL Co., aufgenommen. Die Dünnschichtchromatogramme (DC) wurden, wenn nicht anderes angegeben, wie folgt ausgeführt; Plancke: Waco gel B-10, Fließmittel; Benzol: AcOEt=19:1, Entwicklung: Flecken waren im UV-Licht bzw. mit bloßem Auge sichtbar.

1,6,8-Triacetoxy-3-brommethylantrachinon (XIV)—Eine Lösung von 0.1 g (0.00025 mol) XIII⁷⁾ in 50 ml CCl₄ wurde mit 45 ml (0.00025 mol) NBS und 5 mg (C₆H₅CO)₂O₂ versetzt und 24 h unter Rückfluß gekocht. Man dampfte die Lösung unter vermindertem Druck ein, verdünnte mit H₂O und kochte 1 h, worauf das Rohprodukt ausfiel. Die ausgefallene Substanz wurde in AcOEt gelöst und in eine auf 10 g

CaHPO₄ aufgefüllte Säule gegeben. Dann chromatographierte man mit Fließmittel von Benzol: AcOEt = 3:1. Die orange Hauptzone gab XIV nach Umkristallisierung aus Benzol. Gelbgrüne Nadeln. Schmp: 243—244°C. Ausbeute 0.09 g (75%). *Anal.* Ber. für C₂₁H₁₅BrO₈: C, 53.48; H, 3.31. Gef.: C, 53.07; H, 3.18. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1746 (Arylacetat C=O), 1670 (Non-Chelatchinon C=O). MS-Spektrum: $m/e=475$ (M⁺). Molekulargewicht (M.G.) = 475.26. DC: $R_f=0.42$.

1,6,8-Triacetoxy-3-acetoxymethylantrachinon (XV)—Eine Lösung von 0.03 g XIV und 0.06 g AcONa in 3 ml Ac₂O wurde 1 h unter Rückfluß gekocht. Sodann wurde die Reaktionslösung in 20 ml H₂O gegossen, wodurch sich die gelbe Substanz isolieren ließ. Diese kristallisierte aus EtOH in hellgelben Nadeln, Schmp: 190—191°C (Lit. Schmp: 190—191°C,⁴⁾ 187—188°C²⁾). Ausbeute 0.018 g (92%). *Anal.* Ber. für C₂₃H₁₈O₁₆: C, 60.73; H, 3.94. Gef.: C, 60.80; H, 3.99. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1770 (Arylacetat C=O), 1735 (alkoholisches Acetat C=O), 1675 (Non-Chelatchinon C=O). DC: $R_f=0.22$.

1,6,8-Trihydroxy-3-hydroxymethylantrachinon (II) [ω -Hydroxyemodin (III), Citreoroseine (I)]—Eine Lösung von 0.6 g XV in 600 ml 1% NaOH wurde bei 75°C 0.5 h verrührt. Die Reaktionslösung wurde mit 1% HCl ausgesäuert. Die ausgefallene Substanz wurde aus AcOEt in orange Nadeln, Schmp: 287—288°C (Lit. Schmp: 287—288°C,⁴⁾ 273—275°C,²⁾ 282—287°C³⁾), umkristallisiert. Ausbeute 0.38 g (69%). IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 3505 (OH), 1675 (Non-Chelatchinon C=O), 1630 (Chelatchinon C=O). *Anal.* Ber. für C₁₅H₁₀O₆: C, 59.14; H, 3.77. Gef.: C, 59.94; H, 3.52. MS-Spektrum: $m/e=285$ (M⁺). M.G. = 286.25. DC: Benzol: AcOEt = 3:1. $R_f=0.41$.

3-Formyl-1,6,8-trihydroxyanthrachinon (XVI)—Eine Lösung von 0.1 g II in 100 ml AcOEt wurde mit frisch präpariertem MnO₂⁸⁾ 1.0 g versetzt und 0.5 h unter Rückfluß gekocht. Das Filtrat ließ sich konzentrieren. Dabei schieden sich Kristallbreie ab. Orange Nadeln (aus AcOEt). Schmp: 280°C (Zers.). Ausbeute 69%. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1695 (Arylaldehyd C=O), 1675 (Non-Chelatchinon C=O), 1630 (Chelatchinon C=O). *Anal.* Ber. für C₁₅H₈O₆: C, 62.72; H, 3.46. Gef.: C, 63.39; H, 2.84. MS-Spektrum: $m/e=284$ (M⁺). M.G. = 284.23. DC: Benzol: AcOEt = 3:1. $R_f=0.47$.

1,8-Diacetoxy-3-brommethyl-6-methoxyanthrachinon (IX)⁷⁾—Die Darstellung von VIII zu IX, wie oben erwähnt, wurde behandelt. Grüngelbe Nadeln (aus EtOH). Schmp: 161—162°C. Ausbeute 84%. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1772 (Arylacetat C=O), 1680 und 1665 (Non-Chelatchinon C=O). *Anal.* Ber. für C₂₀H₁₅BrO₇: C, 51.03; H, 3.54. Gef.: C, 53.71; H, 3.38. MS-Spektrum: $m/e=447$ (M⁺). M.G. = 447.25. DC: $R_f=0.49$.

1,8-Diacetoxy-3-acetoxymethyl-6-methoxyanthrachinon (X)—Die Darstellung von IX zu X, wie oben erwähnt, wurde behandelt. Grüngelbe Nadeln (aus EtOH). Schmp: 192—193°C (Lit. Schmp: 192—193°C³⁾). Ausbeute 95%. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1765 (Arylacetat C=O), 1736 (alkoholisches Acetat C=O), 1680 und 1665 (Non-Chelatchinon C=O). *Anal.* Ber. für C₂₂H₁₈O₉: C, 61.97; H, 4.25. Gef.: C, 62.09; H, 4.48. MS-Spektrum: $m/e=426$ (M⁺). M.G. = 426.38. DC: $R_f=0.25$.

1,8-Dihydroxy-3-hydroxymethyl-6-methoxyanthrachinon (VI) [Fallacinol (IV)]—Die Verseifung von X zu VI, wie oben erwähnt, wurde behandelt. Orange Nadeln (aus Benzol). Schmp: 236—237°C (Lit. Schmp: 236—237°C⁵⁾). Ausbeute 92%. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 3280 und 3260 (OH), 1675 (Non-Chelatchinon C=O), 1630 (Chelatchinon C=O). *Anal.* Ber. für C₁₆H₁₂O₆: C, 63.93; H, 4.20; Gef.: C, 64.04; H, 4.02. MS-Spektrum: $m/e=300$ (M⁺). M.G. = 300.28. DC: $R_f=0.2$.

3-Formyl-1,8-dihydroxy-6-methoxyanthrachinon (VII) [Fallacinal (V)]—Die Darstellung von VI zu VII, wie oben erwähnt, wurde behandelt. Orange Nadeln (aus AcOEt). Schmp: 251—252°C (Lit. Schmp: 251—252°C⁵⁾). Ausbeute 72%. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 3400 (OH), 1712 (Arylaldehyd C=O), 1675 (Non-Chelatchinon C=O), 1630 (Chelatchinon C=O). *Anal.* Ber. für C₁₆H₁₀O₆: C, 64.24; H, 3.57. Gef.: C, 64.44; H, 3.38. MS-Spektrum: $m/e=298$ (M⁺). M.G. = 298.21. DC: $R_f=0.78$.

Dankesworte Für die Austeilung und Führung dieser Arbeit danken wir Herrn Prof. S. Shibata, für die Aufnahme von Spektren und die Elementaranalysen den Mitgliedern, Herrn K. Takeda, Frl. K. Shiraki und Frl. S. Miyamura des analytischen Zentrums und JEOL Co., und Dr. H. Oshio von Takeda Industries Ltd.

Literatur und Notizen

- 1) I Mitteilung: Y. Hirose, M. Kuroiwa, H. Yamashita, T. Tanaka und T. Megumi, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 2790 (1973).
- 2) T. Posternak und J.P. Jacob, *Helv. Chim. Acta*, **23**, 237 und 1046 (1940).
- 3) W.K. Anslow, J. Breen und H. Raistrick, *Biochem. J.*, **34**, 159 (1940).
- 4) H. Oshio, *Shoyakugaku Zasshi*, **32**, 19 (1978).
- 5) T. Murakami, *Chem. Pharm. Bull.*, **4**, 298 (1956).
- 6) J.A. Ballantine und C.T. Pillinger, *Tetrahedron*, **23**, 1691 (1967).
- 7) R. Eder, F. Hauser, *Helv. Chim. Acta*, **8**, 126 (1925).
- 8) T. Attenburrow, A.F.B. Cameron, J.H. Chapman, R.M. Evans, A.B.A. Jansen und T. Walker, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 1094.
- 9) Y. Ogihara, N. Kobayashi und S. Shibata, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 1881.