

Hans Brockmann und Jürgen Niemeyer

Zur Konstitution des Aklavinons und 7-Desoxy-aklavinons

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen

(Eingegangen am 31. Januar 1968)

Das aus 7-Desoxy-aklavinon über 7.10-Dihydro-bisanhydro-aklavinonsäure dargestellte Desmethoxycarbonyl-bisanhydro-aklavinon wird durch Synthese als 1.11-Dihydroxy-8-äthyl-tetracenchinon-(5.12) (7) identifiziert. Damit ist bewiesen, daß die beiden phenolischen Hydroxyle von 7-Desoxy-aklavinon (2a) und Aklavinon (1a) — wie dem Biogeneseschema nach zu erwarten — an C-4 und C-6 stehen.

Für Aklavinon¹⁾, das Aglykon des Aklavins²⁾, und 7-Desoxy-aklavinon — zwei aus *Streptomyces*-Kulturen isolierte Anthracyclinone — hat man die Formeln 1a und 2a vorgeschlagen¹⁾. 7-Desoxy-aklavinon ist mit Galirubinon D³⁾ identisch und erst vor kurzem eingehender charakterisiert worden⁴⁾. Dabei wurde bewiesen, daß die phenolischen Hydroxyle, wie angenommen¹⁾, die gleiche Stellung haben wie im Aklavinon. Offen blieb jedoch, ob sie zu C-1 und C-11 gehören oder zu C-4 und C-6⁵⁾. Für die 4.6-Stellung sprach das Biogeneseschema^{1,6)}.

Ob 1a und 2a gelten oder 1b und 2b, ist gleichbedeutend mit der Frage, in welcher Stellung die phenolischen Hydroxyle zur Äthylgruppe stehen, und mußte sich daher auf gleiche Weise entscheiden lassen wie bei den Pyrromycinonen⁷⁾ und Rhodomycinonen⁸⁾: Durch eine zur Aromatisierung von Ring A des Aklavinons oder 7-Desoxy-aklavinons führende Abspaltung von Hydroxyl und Methoxycarbonyl und Identifizierung des dabei zu erwartenden Desmethoxycarbonyl-bisanhydro-aklavinons, das bei 4.6-Stellung der Aklavinonhydroxyle das 1.11-Dihydroxy-8-äthyl-tetracenchinon-(5.12) (7)⁹⁾ sein mußte und bei 1.11-Stellung das Äthylderivat 6. Für die

1) W. D. Ollis, I. O. Sutherland und P. L. Veal, Proc. chem. Soc. [London] 1960, 349; W. D. Ollis und I. O. Sutherland, Recent Developments in the Chemistry of Natural Phenolic Compounds, Pergamon Press, New York 1961.

2) F. Srelitz, H. Flon, U. Weiss und I. N. Asheshov, J. Bacteriol. 72, 90 (1956).

3) K. Eckardt und G. Bradler, Naturwissenschaften 52, 539 (1965).

4) K. Eckardt, Chem. Ber. 100, 2561 (1967).

5) Zur Bezifferung der Anthracyclinone vgl. H. Brockmann, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe [Wien] 21, 121 (1963).

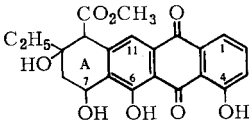
6) Vgl. Zitat 5.

7) W. D. Ollis, I. O. Sutherland und P. L. Veal, Proc. chem. Soc. [London] 1960, 349.

8) H. Brockmann und H. Brockmann jr., Chem. Ber. 94, 2681 (1961); 96, 1771 (1963).

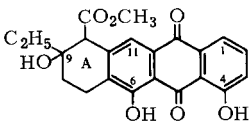
9) Der Bezifferung der Hydroxy-tetracenchinone liegt die des Tetracenchinons-(5.12) zugrunde; Formeln 4, 7, 9 und 10 sind spiegelbildlich zur üblichen Schreibweise gezeichnet, um die Beziehung zu den Anthracyclinonen deutlicher zu machen.

Synthese der zur Identifizierung erforderlichen, noch nicht beschriebenen Isomeren **6** und **7** standen als Ausgangsmaterial Vorprodukte der Desmethoxycarbonyl-bis-anhydro- ϵ -rhodomycinon-Synthese¹⁰⁾ zur Verfügung.



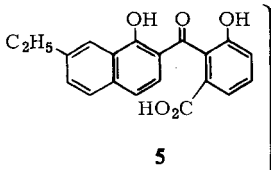
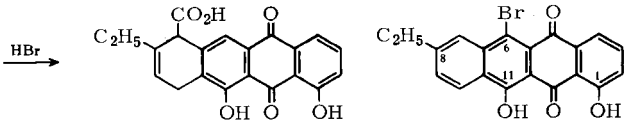
1a

- b:** H statt OH an C-4 und C-6
OH statt H an C-1 und C-11

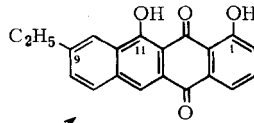


2a

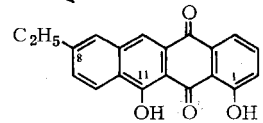
- b:** H statt OH an C-4 und C-6
OH statt H an C-1 und C-11



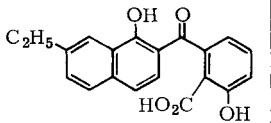
5



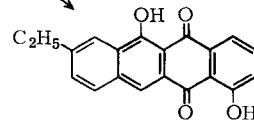
6



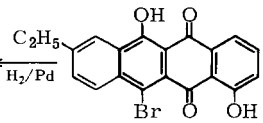
7



8



9



10

Gelbrotes, kristallisiertes 1.11-Dihydroxy-8-äthyl-tetracenchinon-(5.12) (**7**) vom Schmp. 202° erhielten wir durch katalytische Hydrierung aus 6-Brom-1.11-dihydroxy-8-äthyl-tetracenchinon-(5.12) (**4**)¹⁰⁾. In Cyclohexan ist das Elektronenspektrum von **7** dem von 1.11-Dihydroxy-tetracenchinon-(5.12)^{10,11)} sehr ähnlich. Im Spektrum der blauen Schwefelsäurelösung und weniger ausgeprägt beim gelbroten Acetoborsäureester macht sich die Äthylgruppe durch einen bathochromen Effekt bemerkbar.

Ausgangsmaterial für 1.11-Dihydroxy-9-äthyl-tetracenchinon-(5.12) (**6**) war das kristallisierte Gemisch der beiden Hydroxy-2-[1-hydroxy-7-äthyl-naphthoyl-(2)]-

¹⁰⁾ H. Brockmann und R. Zunker, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 45; H. Brockmann, R. Zunker und H. Brockmann jr., Liebigs Ann. Chem. **696**, 145 (1966).

¹¹⁾ H. Brockmann und H. Brockmann jr., Naturwissenschaften **50**, 519 (1963).

benzoesäuren **5** und **8**, das bei Kondensation von 3-Hydroxy-phthalsäureanhydrid und 7-Äthyl-naphthol-(1) mit Bortrioxid entsteht¹⁰. Kurzes Erwärmen von **5/8** mit konz. Schwefelsäure auf 90° und Chromatographie des Reaktionsproduktes lieferte **6** sowie das ebenfalls noch nicht beschriebene, gelbrote kristallisierte 1.6-Dihydroxy-8-äthyl-tetracenchinon-(5.12) (**9**) vom Schmp. 189°, das erwartungsgemäß den größeren R_F -Wert hatte. Seine Äthylgruppe wirkt wie die von **6** in konz. Schwefelsäure und im Acetoborsäureester bathochrom, nicht dagegen in Cyclohexan. Analog zu **7** erhielten wir **9** auch durch katalytische Hydrierung aus 11-Brom-1.6-dihydroxy-8-äthyl-tetracenchinon-(5.12) (**10**).

Das gelbrote, kristallisierte **6** vom Schmp. 194° unterscheidet sich von **7** im IR-Spektrum und geringfügig in den λ_{\max} -Werten des Acetoborsäureesters. In Cyclohexan und konz. Schwefelsäure haben beide Isomeren sehr ähnliche Spektren. Ein umkristallisiertes 1:1-Gemisch von **6** (194°) und **7** (202°) schmolz bei 175–178°.

Um 7-Desoxy-aklavinon in das zugehörige 1.11-Dihydroxy-äthyl-tetracenchinon-(5.12) zu verwandeln, verfahren wir wie bei der Aromatisierung von ϵ -Pyrrromycinon¹² und den Rhodomycinonen mit Methoxycarbonylgruppe⁸. Kochen mit Eisessig/Bromwasserstoffsäure lieferte eine gelbe, kristallisierte Verbindung vom Schmp. 197° (Zers.), die im Elektronenspektrum (Cyclohexan) mit 7-Desoxy-aklavinon übereinstimmte, sich aber im Gegensatz zu diesem in wäbr. Natriumhydrogencarbonat löste und eine Carbonyl-CO-Bande bei $\tilde{\nu} = 1712/\text{cm}$ zeigte. Ihr massenspektrometrisch ermitteltes Mol.-Gew. (364; $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}_6$) war um 32 Einheiten (Verseifung, Abspaltung von Wasser) kleiner als das von 7-Desoxy-aklavinon (Mol.-Gew. 396). Sie war demnach, wenn **2a** galt, die 7.10-Dihydro-bisanhydro-aklavinonsäure **3**. Erhitzen der Säure auf 200° gab eine gelbrote, kristallisierte Verbindung, die wie **7** bei 202° schmolz, im Gemisch mit **7** keine Schmp.-Erniedrigung zeigte, mit diesem im IR- und Elektronenspektrum sowie in den R_F -Werten übereinstimmte und demnach 1.11-Dihydroxy-8-äthyl-tetracenchinon-(5.12) (**7**) war. Damit ist bewiesen, daß für Aklavinon und 7-Desoxy-aklavinon die dem Biogeneseweg nach plausibleren Formeln **1a** bzw. **2a** gelten.

Herrn Dr. K. Eckardt, Jena, danken wir für die Überlassung von 7-Desoxy-aklavinon, Herrn Prof. Dr. G. Spiteller, Göttingen, für die Messung der Massenspektren. Dem *Fonds der Chemie* sind wir für Unterstützung unserer Arbeit zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

1.11-Dihydroxy-8-äthyl-tetracenchinon-(5.12) (**7**) aus 6-Brom-1.11-dihydroxy-8-äthyl-tetracenchinon-(5.12) (**4**): 10 mg **4** und 100 mg $\text{PdO}_2/\text{BaSO}_4$ -Katalysator in 25 ccm Eisessig schüttelte man 15 Min. unter Wasserstoff und extrahierte die vom Katalysator abfiltrierte, mit Wasser verdünnte Lösung erschöpfend mit Chloroform. Das nach Verdampfen des Chloroforms hinterbliebene **7** — laut Dünnschichtchromatogramm (Oxalsäure¹³- bzw. NaHCO_3 -Kieselgel G¹³)/Benzol) frei von **4**, das einen größeren R_F -Wert hat — kristallisierte aus Chloroform/Petroläther in feinen, gelbroten Nadeln vom Schmp. 202°. λ_{\max} (konz. H_2SO_4 ; blau, rote Fluoreszenz): 616, 569 μ ; (gelbe Lösung in Acetanhydrid nach kurzem

¹²) H. Brockmann und W. Lenk, Chem. Ber. **92**, 1880 (1959).

¹³) H. Brockmann, J. Niemeyer und W. Rode, Chem. Ber. **98**, 3145 (1965).

Kochen mit Pyroboracetat gelbrot): 531, 498 μ . Der R_F -Wert von **7** ist an Oxalsäure- oder NaHCO_3 -Kieselgel mit Chloroform/Aceton (10 : 1) nur wenig größer als der von Bisanhydroaklavinon, viel größer dagegen an Oxalsäure-Kieselgel mit Benzol.

$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (318.3) Gef. Mol.-Gew. 318 (Massenspektrum)

*Cyclisierung der Hydroxy-2-[1-hydroxy-7-äthyl-naphthoyl-(2)]-benzoesäuren **5** und **8***: 100 mg eines Gemisches von **5** und **8**¹⁰) erwärmte man in zwei Ansätzen zu 50 mg in 10 ccm konz. Schwefelsäure 3 Min. auf 90°, goß auf 30 g Eis und extrahierte erschöpfend mit Chloroform. Die vereinigten, über Na_2SO_4 getrockneten Auszüge gab man auf eine kurze Säule aus neutralem Kieselgel, wusch die gelben Cyclisierungsprodukte mit Chloroform ins Filtrat und chromatographierte sie aus Benzol an einer 42×3 cm-Säule aus Oxalsäure-Kieselgel. Die obere, grüngelb fluoreszierende Zone enthielt **6**, die untere, rotgelb fluoreszierende **9**.

*1.6-Dihydroxy-8-äthyl-tetracenchinon-(5.12) (**9**)*: Aus Chloroform/Petroläther gelbrote Nadeln vom Schmp. 189° (3 mg). λ_{max} (konz. H_2SO_4 ; blau, rote Fluoreszenz): 612, 566 μ ; (gelbe Lösung in Acetanhydrid nach kurzem Kochen mit Pyroboracetat rot): 579, 535, 489 μ .

$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (318.3) Gef. Mol.-Gew. 318 (Massenspektrum)

*1.11-Dihydroxy-9-äthyl-tetracenchinon-(5.12) (**6**)*: Aus Chloroform/Petroläther feine, gelbrote Nadeln vom Schmp. 194° (5 mg). Im Dünnschichtchromatogramm (Oxalsäure- bzw. NaHCO_3 -Kieselgel/Benzol) zeigen die Zonen von **6** und **7** gleiche Farbe, Fluoreszenz und R_F -Werte. Aus einer **6/7**-Mischung gezogene Kristalle schmolzen bei 175–178°. λ_{max} (konz. H_2SO_4 ; blau, rote Fluoreszenz): 616, 568 μ ; (gelbe Lösung in Acetanhydrid nach kurzem Kochen mit Pyroboracetat gelbrot): 534, 502 μ .

*1.6-Dihydroxy-8-äthyl-tetracenchinon-(5.12) (**9**) aus 11-Brom-1.6-dihydroxy-8-äthyl-tetracenchinon-(5.12) (**10**)*: 21 mg **10** wurden hydriert und aufgearbeitet wie **4**. Man erhielt **9** in feinen, gelbroten Nadeln vom Schmp. 189° (9 mg), die in R_F -Werten, IR- und Elektronenspektrum mit dem aus **5/8**-Gemisch gewonnenen **9** übereinstimmten.

*Überführung von 7-Desoxy-aklavinon (**2a**) in 7.10-Dihydro-bisanhydro-aklavinonsäure (**3**)*: Eine Lösung von 52 mg **2a** in 50 ccm siedendem Eisessig kochte man nach Zugabe von 20 ccm 48proz. Bromwasserstoffsäure (d 1.5) 1 Stde. unter Rückfluß, goß das Reaktionsgemisch in 200 ccm Wasser und extrahierte mit Chloroform. Den Verdampfungsrückstand des Chloroformauszuges chromatographierte man aus Chloroform/Aceton (10 : 1) an einer 64×2.7 cm-Säule aus Oxalsäure-Kieselgel, wobei sich sechs gelbe Zonen bildeten. Aus dem von Oxalsäure befreiten, eingengten Eluat der am langsamsten wandernden Hauptzone kristallisierte **3** nach Zugabe von Petroläther in feinen, zitronengelben Nadeln (17 mg) vom Schmp. 197° (Zers.). **3**, schwer löslich in Chloroform, wird mit roter Farbe von wäßr. NaHCO_3 aufgenommen. Es hat im Papierchromatogramm (Tetraalin/Dekalin/Eisessig/Wasser, 5 : 5 : 10 : 1) einen größeren und auf der Dünnschichtplatte (Oxalsäure-Kieselgel G, Chloroform/Aceton, 10 : 1) einen kleineren R_F -Wert als **2a**. Von NaHCO_3 -Kieselgel wird **3** am Start fest adsorbiert.

$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}_6$ (364.3) Gef. Mol.-Gew. 364 (Massenspektrum)

*1.11-Dihydroxy-8-äthyl-tetracenchinon-(5.12) (**7**) aus 7.10-Dihydro-bisanhydro-aklavinonsäure (**3**)*: 5 mg **3** erhitze man kurze Zeit über den Schmp., nahm den Schmelzkuchen in Benzol auf und chromatographierte an einer 26×3 cm-Säule aus Oxalsäure-Kieselgel. Der in Benzol grünlich-gelb fluoreszierende Inhaltsstoff der Hauptzone kristallisierte aus Chloroform/Petroläther in gelbroten Nadeln vom Schmp. 202°. Aus mit **7** versetzter Lösung gezogene Kristalle schmolzen bei 202°.