

## Stereoselektive Totalsynthese von Anthracyclinonen

Karsten Krohn\* und Michael Radeloff

Institut für Organische Chemie und Biochemie, Abt. Biochemie, Universität Hamburg,  
Martin-Luther-King-Platz 6, D-2000 Hamburg 13

Eingegangen am 22. Februar 1978

Die Alkylierung des 1,4-Dihydroxyanthrachinons mit 3-Hydroxybutanal führt wahlweise zu **20** oder zu **21** und **22**. Nach Zweitalkylierung mit Glyoxylsäure erhält man aus **20** die Säure **23**, die in den Ketoester **25** übergeführt wird. Bei der Behandlung von **25** mit Basen werden nicht nur die primären Cyclisierungsprodukte **29** und **30**, sondern auch das an C-7 hydroxylierte Produkt **31** und die analoge Methoxyverbindung **28** isoliert. Die Konfiguration der Syntheseprodukte wird mit Naturstoffen verglichen. **31** besitzt die Stereochemie des  $\epsilon$ -Rhodomycinons (**4**).

### Stereoselective Total Synthesis of Anthracyclines

The alkylation of 1,4-dihydroxyanthraquinone with 3-hydroxybutanal yields **20** or **21** and **22** alternatively. By a subsequent second alkylation of **20** with glyoxylic acid the acid **23** is obtained, which is transformed to the ketoester **25**. After treatment of **25** with base in addition to the primary cyclization products **29** and **30** also compound **31** hydroxylated at C-7 and the analogous methoxy derivative **28** are isolated. The configurations of the synthetic and natural products are compared. **31** exhibits a stereochemistry identical to  $\epsilon$ -rhodomycinone (**4**).

Unter den Anthracyclinen wird eine umfangreiche Gruppe glycosidischer Antibiotika zusammengefaßt, denen das tetracyclische Aglycon der Anthracyclinone gemeinsam ist. Nach einem Nomenklaturvorschlag von Brockmann<sup>1)</sup> bestimmt die Zahl und Anordnung der phenolischen Hydroxygruppen den Namen des Grundkörpers. Die Natur und Stereochemie der Substituenten des hydrierten Ringes A wird durch griechische Buchstaben gekennzeichnet. Als Beispiel seien die verschiedenen Formen der Rhodomycinone **1–5** aufgeführt. Abweichungen von diesem Muster sind möglich in Form von Veränderungen in der Seitenkette und im Substitutionsmuster der phenolischen Hydroxygruppen (Beispiele: Daunomycinon<sup>2)</sup> und Nogalarol (**6**)<sup>3)</sup>).

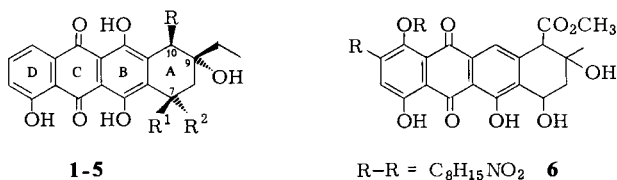
Wie aus den Formeln **1–5** ersichtlich, lassen sich die Rhodomycinone in einen Typ A mit einer Hydroxygruppe an C-10 und einen Typ B mit Methoxycarbonylgruppe in dieser Position unterscheiden. Beide Typen sind auch bei anderen Grundkörpern wiederzufinden.

<sup>1)</sup> H. Brockmann, Fortschr. Chem. Org. Naturst. **21**, 121 (1963).

<sup>2)</sup> F. Arcamone, G. Casinelli, G. Franceschi, R. Mondelli, P. Orezzi und S. Penco, Gazz. Chim. Ital. **100**, 949 (1970).

<sup>3)</sup> P. F. Wiley, R. B. Kelly, E. L. Caron, V. H. Wiley, J. H. Johnson, F. A. MacKellar und S. A. Mizesak, J. Am. Chem. Soc. **99**, 542 (1977).

Neuere Untersuchungen ermutigen zum Einsatz dieser Substanzklasse bei der Chemotherapie akuter Leukämie und auch bei einigen soliden Tumoren<sup>4)</sup>. Dadurch wurden auch die Bemühungen zur Totalsynthese der Anthracyclinone angeregt, die in verschiedenen Arbeitskreisen bei Daunomycinon<sup>5,6)</sup> und bei Verbindungen vom Typ A zum Erfolg führte<sup>7,8)</sup>. Keine Synthese ist bisher für Anthracyclinone vom Typ B mit Methoxycarbonylgruppe an C-10 bekannt. Wir berichten jetzt über die stereospezifische Totalsynthese einiger Anthracyclinone vom Typ B.



Typ A, R = OH

Typ B, R = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

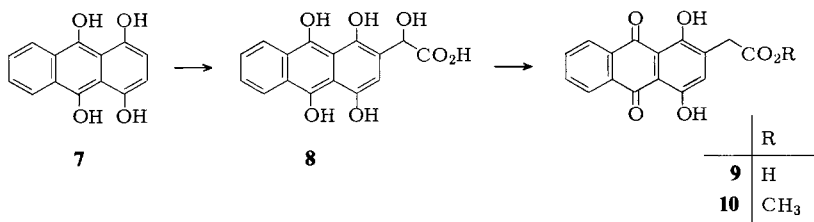
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>1</b> α-	OH	H
<b>2</b> β-	H	OH
<b>3</b> γ-	H	H

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>4</b> ε-	H	OH
<b>5</b> ζ-	H	H

## Synthesepläne

Abweichend von den bekannten Methoden durch vielstufigen Aufbau des Ringsystems<sup>5)</sup> oder Diels-Alder-Reaktionen<sup>6-8)</sup> haben wir die Synthese des hydrierten Ringes A durch Kernalkylierung mit geeigneten Bausteinen am Anthrachinongerüst angestrebt. Wir haben dabei auf eine bereits 1936 von *Marschalk*<sup>9)</sup> entdeckte Alkylierungsmethode an hydroxylierten Anthrachinonen zurückgegriffen. An der schon von *Marschalk* durchgeführten Umsetzung von Chinizarin mit Glyoxylsäure sei das Syntheseprinzip erläutert (Schema 1).

Schema 1



<sup>4)</sup> Übersicht in *A. di Marco* und *F. Arcamone*, *Arzneim.-Forsch.* **25**, 368 (1975).

<sup>5)</sup> *C. M. Wong*, *R. Schwenk*, *D. Popien* und *T.-L. Ho*, *Can. J. Chem.* **51**, 466 (1973).

<sup>6)</sup> *A. S. Kende*, *Y. Tsay* und *J. Mills*, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 1967 (1976).

<sup>7)</sup> *A. S. Kende* und *Y. Tsay*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 140.

<sup>8)</sup> *K. Krohn* und *A. Rösner*, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 353.

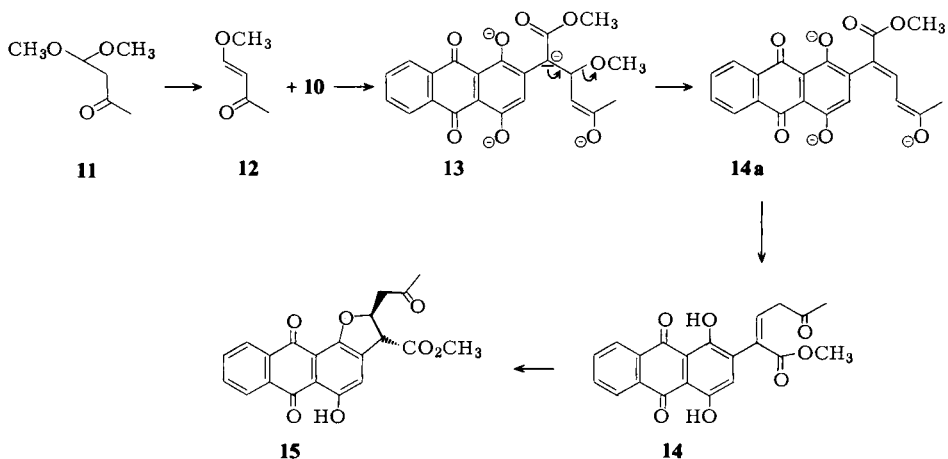
<sup>9)</sup> *C. Marschalk*, *F. König* und *N. Ouroussoff*, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **3**, 1545 (1936).

Die Addition des Aldehyds ist erst nach Reduktion zur elektronenreichen Leucoverbindung **7** möglich. Beim Erhitzen mit überschüssigem Dithionit wird die benzyliche Hydroxygruppe reduziert und die Carbonsäure **9** in hoher Ausbeute isoliert. Bei einer neueren Untersuchung über die Reaktion von Formaldehyd mit hydroxylierten Anthraquinonen fanden *Bredereck et al.*<sup>10)</sup> Bedingungen zur Isolierung der hydroxymethylierten Zwischenstufen.

#### Umsetzung des Esters **10** mit 4,4-Dimethoxy-2-butanon (**11**)

Um die bekannten<sup>9, 11)</sup> Schwierigkeiten der externen Zweitsubstitution zu vermeiden, haben wir zunächst versucht, das käufliche Keton **11** an den Ester **10** in einer Aldolreaktion zu addieren. Nach Spaltung des Acetals war anschließend der begünstigte intramolekulare Ringschluß geplant. Wir sind bei der Planung davon ausgegangen, daß der Ester **10** wegen des zweifachen Elektronenzugs auf die Benzylposition als CH-acide Komponente fungieren würde. Die langsame Reaktion in Dimethylformamid mit Natriumhydrid als Protonenacceptor ergab ein nicht kristallines Hauptprodukt, dem nach den Spektren die Konstitution **14** zugeordnet werden mußte. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum trat neben den Singulets für den Methyl ester und die Acetylseitenkette vor allem das zu tiefem Feld verschobene Triplett bei  $\delta = 7.46$  ( $J = 8$  Hz) für das olefinische Proton hervor. Die Anordnung der Substituenten an der Doppelbindung konnte aus den Daten allerdings nicht entnommen werden<sup>12)</sup>. Die offenkettige Verbindung **14** wandelte sich beim Stehenlassen in Lösung und besonders rasch bei Versuchen, **14** chromatographisch an Kieselgel zu reinigen, in das kristalline Cyclisierungsprodukt **15** um. Die Entstehung von **15** läßt sich zwanglos durch eine intramolekulare Michael-Addition des benachbarten Phenolats an den  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Ester erklären. Charakteristisch für das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **15**

Schema 2



<sup>10)</sup> K. Bredereck, S. A. Metwally, E. Koch und R. Weckmann, Liebigs Ann. Chem. **1975**, 972.

<sup>11)</sup> Ch. Hemme, Diplomarbeit, Univ. Hamburg 1978.

<sup>12)</sup> In den Formeln **14** und **15** sind die aus sterischen Gründen stabileren *Z*- und *trans*-Anordnungen dargestellt.

ist das Fehlen eines phenolischen Protons und das ABX-Signal bei  $\delta_{AB} = 3.05 - 3.31$  für die diastereotopen Methylenprotonen und  $\delta_x = 5.62$  für 2-H. Das zweite Ringproton 3-H zeigt ein Dublett bei  $\delta = 4.20$  mit  $J = 7$  Hz. Wegen der ähnlichen Kopplungskonstanten von *cis*- und *trans*-ständigen Protonen bei Fünfringen bleibt auch hier die sterische Anordnung zunächst offen<sup>12)</sup>. Durch das Folgeprodukt **15** wird **14** in seiner Konstitution zusätzlich auf chemischem Wege bestätigt. Schema 2 zeigt eine Folge von Reaktionen, die zu **14** und **15** führt.

Dieser Reaktionsablauf brachte zwar unsere ersten Synthesepäne zum Scheitern, lieferte jedoch den wertvollen Hinweis, daß die CH-Acidität des Esters **10** für eine Michael-Addition ausreicht<sup>13)</sup>.

### Reaktion von Acetaldo (16) mit Chinizarin

Wenn auch die externe Verknüpfung der Bausteine mißlang, so brauchte das noch nicht für die intramolekulare Aldoladdition zu gelten. Um diese Möglichkeit zu prüfen, konnte jedoch die schwierige Zweitsubstitution am Chinizarin nicht umgangen werden. Es war zweckmäßig, für die zweite Kernalkylierung Glyoxylsäure als den reaktiveren Partner zu wählen. Als geeigneter Baustein für die Erstsabstitution wurde das als Industriechemikalie leicht zugängliche Acetaldo (**16**) gewählt.

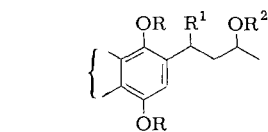
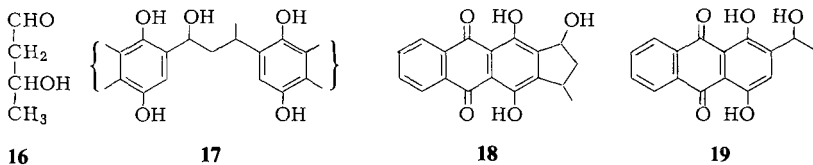
Die Reaktion des Chinizarins mit ungereinigtem und auch destilliertem Acetaldo bei Raumtemperatur nach den Bedingungen von *Bredereck*<sup>10)</sup> lieferte neben überschüssigem Ausgangsmaterial sechs Produkte, die schichtchromatographisch getrennt wurden. Es stellte sich bald heraus, daß die drei nur in geringer Menge isolierten Nebenprodukte **17**, **18** und **19** aus Verunreinigungen des eingesetzten Acetaldots mit Crotonaldehyd und Acetaldehyd stammen mußten. Die Konstitution des Dimeren **17** konnte zunächst nur durch die Fragmentierung im Massenspektrum (experimenteller Teil) belegt werden. Durch unabhängige Synthese aus Chinizarin und Crotonaldehyd wurde jedoch die Konstitution sowohl von **17** als auch von **18** abgesichert. Beide Produkte liegen als nicht aufgetrennte Isomerengemische vor. Die Isolierung von **18** eröffnet eine interessante Möglichkeit zur Synthese von Fünfring-Analoga der Anthracyclinone, auf die jedoch an dieser Stelle nicht näher eingegangen sei. Auch **19** wurde durch unabhängige Synthese mit Acetaldehyd hergestellt.

Als Hauptprodukt der Reaktion wurde das (3-Hydroxybutyl)chinizarin **20** isoliert. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Triacetats **20a** heben sich zwei aromatische ( $\delta = 2.47$  und  $2.51$ ) und eine aliphatische Acetylgruppe hervor ( $\delta = 2.03$ ). Als schwerlösliche polare Produkte hatten sich die diastereomeren Diole **21** und **22** gebildet, die sich erst bei mehrfacher Entwicklung des Chromatogramms trennten. Auch die Acetylierung zum Gemisch aus **21a** und **22a** brachte keinen größeren Unterschied in den  $R_F$ -Werten. Die schichtchromatographische Trennung war jedoch nach Überführung in die Isopropylidenether **21b** und **22b** möglich. Nach Acetalspaltung konnten auch die reinen Diole **21** und **22** erhalten werden.

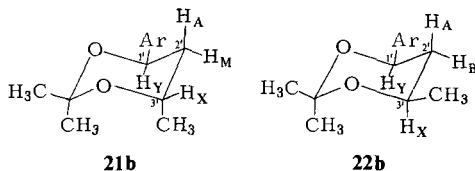
Die Konfiguration der Diole **21** und **22** konnte durch Analyse der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der in einer relativ starren Konformation fixierten Isopropylidenether **21b** und **22b** geklärt werden. Die entscheidenden Argumente für die Zuordnung sind die Daten des

<sup>13)</sup> Weitere Beispiele zu diesem Reaktionstyp sind einer späteren Mitteilung vorbehalten.

ABXY-Systeme. In beiden Verbindungen beweist die *trans*-diaxiale Kopplungskonstante (**21b**:  $J_{AY} = 11.4$  Hz; **22b**:  $J_{AY} = 9.6$  Hz) die erwartete äquatoriale Lage des Aromaten. In der *trans*-Verbindung **21b** mit  $J_{AX} = 0$  muß dann die terminale Methylgruppe eine axiale Position einnehmen. In **22b** wird für  $J_{AX} = 5.8$  Hz gemessen. Die chemischen und physikalischen Eigenschaften der Isopropylidenether (Schmp. **21b** 263 °C; **22b** 166 °C) unterscheiden sich beträchtlich. Bei der sauren Hydrolyse öffnet sich die *trans*-Verbindung **21b** sofort zum Diol **21**, während **22b** unter den gleichen Bedingungen über längere Zeit stabil ist.



	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>20</b>	H	H	H
<b>20a</b>	Ac	H	Ac
<b>21/22</b>	H	OH	H
<b>21a/22a</b>	Ac	OAc	Ac

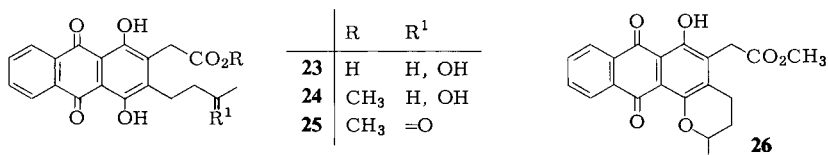


Die nächste Aufgabe war, die Alkylierung mit Acetaldol (**16**) für die mehrstufige Synthese zu einer präparativ brauchbaren Methode auszubauen. Um die Bildung der Nebenprodukte **17–19** möglichst zu vermeiden, wurde zunächst sehr großes Gewicht auf die Reinigung von Acetaldol gelegt (Kolonnen-Destillation, Kühlung der Vorlage auf  $-70^\circ\text{C}$ ). Wir haben uns dann ferner aus einer Reihe von Gründen dazu entschieden, ein Verfahren zur Gewinnung des leichter in reiner Form isolierbaren Monoalkohols **20** auszuarbeiten, um die geplante Cyclisierung zunächst an der einfachen Desoxyverbindung zu untersuchen. Einer der Gründe war, daß bei Voruntersuchungen zur Zweitsubstitution mit dem Isopropylidenether **22b** trotz der Schutzgruppe immer eine Reduktion zur Desoxyverbindung **20** stattfand.

Nach einer Serie von Optimierungsversuchen führten mechanistische Überlegungen schließlich zu einem von den Literaturangaben abweichenden Verfahren. Es gelang, **20** mit 94% Ausbeute durch Umsetzung des käuflichen Leucochinizarins mit Acetaldol in alkalischem Methanol und anschließendes Kochen ohne Zusatz von Dithionit herzustellen. Aufarbeitung vor dem Erhitzen machte auch das Gemisch der isomeren Diole **21** und **22** in über 90proz. Ausbeute zugänglich.

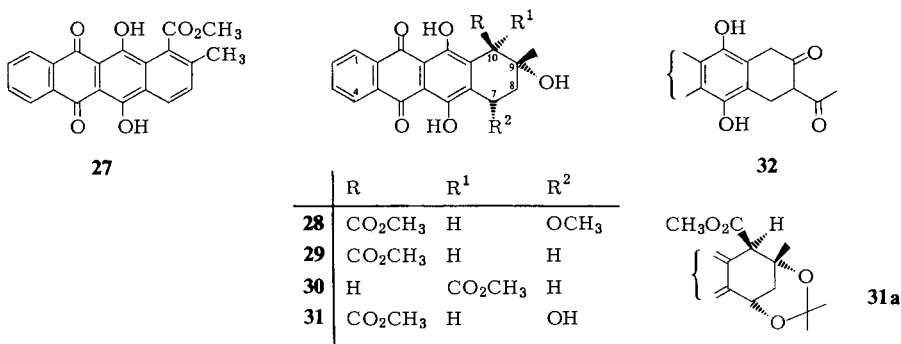
### Zweitsubstitution

Erwartungsgemäß blieben Versuche zur Umsetzung der Säure **9** mit AcetaldoI auch unter drastischen Bedingungen (80°C, 20 h) erfolglos. Dagegen konnte das Monosubstitutionsprodukt **20** durch portionsweise Zugabe überschüssiger Glyoxylsäure schließlich mit 67% Ausbeute in die Carbonsäure übergeführt werden. Die Säure **23** ließ sich vom nicht umgesetzten Ausgangsmaterial durch Ausschütteln mit Hydrogencarbonat leicht abtrennen. Bei der anschließenden extraktiven Veresterung wurde der Methyl ester **24** nur mit 86% Ausbeute erhalten, da der cyclische Ether **26** als Nebenprodukt gebildet wurde. Die Veresterung zu **24** mit Diazomethan verlief jedoch quantitativ. Nach Oxidation mit Pyridinium-chlorochromat in Dichlormethan<sup>14)</sup> erhielt man das Keton **25** mit 82% Ausbeute.



### Cyclisierung

Für die geplante intramolekulare Aldoladdition wurde der Ketoester **25** zunächst in Pyridin mit Benzyltrimethylammoniummethoxid (Triton B, 40proz. in Methanol) als Base behandelt, wobei sich fünf Produkte bildeten, die schichtchromatographisch an Kieselgel getrennt wurden. Der am wenigsten polare Stoff (12%) konnte schon durch das UV-Spektrum ( $\lambda_{\max}$  265, 480 513 nm) als Aromat **27** erkannt werden. Charakteristisch im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum sind die bei ungewöhnlich tiefem Feld erscheinenden Signale für die Phenolprotonen bei  $\delta = 14.36$  und  $14.52$ , die Ausdruck des gegenüber **25** veränderten aromatischen Systems sind. Das in der Polarität folgende Produkt gab zunächst einige Rätsel auf. Die Hochauflösung des Massenpeaks bewies die Summenformel C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>8</sub>, die auf eine gegenüber dem erwarteten Ringschlußprodukt zusätzliche Methoxygruppe hinwies. Die Analyse des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums bestätigte später die Konstitution **28** (s. u.). Mit je 11% wurden die epimeren Cyclisierungsprodukte ähn-



<sup>14)</sup> E. J. Corey und J. W. Suggs, Tetrahedron Lett. 1975, 2647.

licher Polarität **29** und **30** isoliert. Als polarster Stoff schließlich fiel die an C-7 hydroxylierte Verbindung **31** mit 21% Ausbeute an. Ein mögliches Cyclisierungsprodukt der  $\beta$ -Diketostruktur **32** wurde nicht aufgefunden.

Die für die Aufklärung der Konstitution der Verbindungen **28**–**31** wesentlichen  $^1\text{H-NMR}$ -Daten seien im folgenden aufgeführt. Zur Vereinfachung sei vorweggenommen, daß sich das 7,9-*cis*-Diol **31** durch Behandlung mit 2,2-Dimethoxypropan quantitativ in den Isopropylidenether **31a** überführen ließ. Dadurch wird die in Abb. 1 gezeigte Konformation mit diaxialer Anordnung der Sauerstoffatome fixiert. Auch die  $^1\text{H-NMR}$ -Signale von **28** und **31** stimmen nach Lage und Kopplungen nahezu mit denen der Isopropylidenverbindung **31a** überein, was auf eine unveränderte Konformation und Konfiguration hindeutet<sup>15)</sup>.

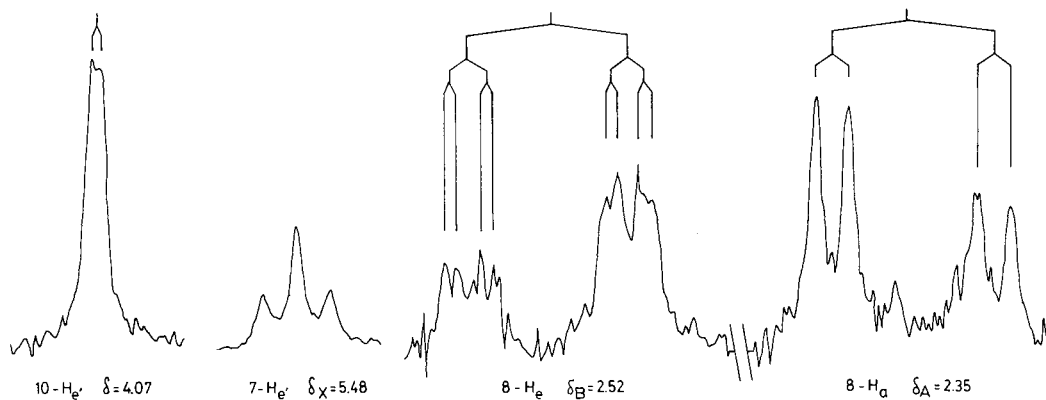


Abb. 1.  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **31a** (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS  $\delta = 0$ )

Unabhängig von der Bildung eines Isopropylidenethers wird die quasiaxiale Position des 7-Hydroxyls in **31** durch die Kopplungskonstanten des ABX-Systems der Protonen an C-7 und C-8 belegt ( $J_{\text{AX}} + J_{\text{BX}} = 6.0$  Hz;  $J_{\text{AX}} = 1.2$  Hz und  $J_{\text{BX}} = 4.8$  Hz). Die quasiaxiale Position der Methoxycarbonylgruppe ergibt sich aus der Fernkopplung von  $J = 1$  Hz bei **28** und 0.7 Hz bei **31a** der Protonen 10-H und 8-H<sub>B</sub>, was nur bei einer W-Anordnung dieser Protonen möglich ist<sup>16, 17)</sup>.

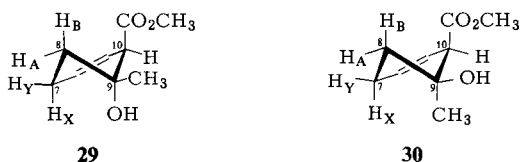
Das Ergebnis der aus den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren ermittelten Konfiguration der primären Cyclisierungsprodukte ist in den Stereo-Partialformeln von **29** und **30** wiedergegeben. Die quasiaxiale Lage der Estergruppe wird durch die W-Kopplung mit  $J_{8e,10e} = 1.7$  Hz für **29** und 0.9 Hz für **30** sichergestellt. Die *trans*-Anordnung von Methoxycarbonyl- und Hydroxygruppe der Verbindung **29** geht aus der großen Übereinstimmung der Kopplungskonstanten mit dem genau vermessenen synthetischen 4-Desoxy- $\gamma$ -rhodomycinon mit 9,10-*trans*-Hydroxygruppen hervor<sup>8)</sup>. Der Vergleich ist zulässig, da der Aus-

<sup>15)</sup> H. Brockmann jr. und M. Legrand, *Tetrahedron* **19**, 395 (1963).

<sup>16)</sup> A. Rassat, C. W. Jefford, J. M. Lehn und B. Waegell, *Tetrahedron Lett.* **1964**, 233.

<sup>17)</sup> H. Brockmann, H. Brockmann jr. und J. Niemeyer, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 4719.

tausch der Estergruppe gegen die Hydroxygruppe die Kopplungen nahezu unbeeinflusst läßt. Bei der *cis*-Verbindung **30** ist die quasiaxiale Lage der Methoxycarbonylgruppe offenbar so stabil, daß eine axiale Lage der Methylgruppe in Kauf genommen wird.



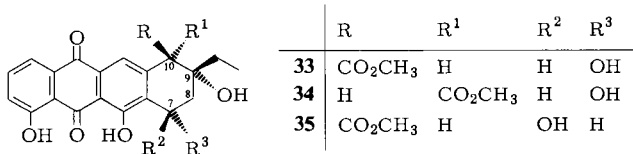
### Vergleich mit Naturstoffen

In Tab. 1 werden die Kopplungskonstanten des ABX-Systems der A-Ringprotonen der Syntheseprodukte mit natürlichen Anthracyclinen verglichen.

Tab. 1. Kopplungskonstanten  $J$  in Hz des ABX-Systems einiger Anthracycline

	<b>31</b>	<b>2</b>	<b>33</b>	<b>1</b>	<b>35</b>	<b>34</b>
$J_{AB}$	-14.9	-14	—	—	—	—
$J_{AX}$	1.2	2	1.5	—	—	5.0
$J_{BX}$	4.8	4	5.5	—	—	5.5
$J_{AX} + J_{BX}$	6.0	6	7.0	16.5	16.0	10.5

Der Wert  $J_{AX} + J_{BX}$  von etwa 6 Hz für die Syntheseprodukte **28**, **31** und **31 a** stimmt trotz verschiedener Substituenten an C-9 und C-10 gut mit  $\beta$ -Rhodomycinon (**2**)<sup>18)</sup> und Aklavinon (**33**)<sup>19)</sup> überein und ist auf die gleiche relative Konfiguration 7*S*,9*R*,10*R* zurückzuführen. Davon unterscheidet sich die 7*R*,9*R*,10*R*-Konfiguration des  $\alpha$ -Rhodomycinons (**1**)<sup>18)</sup> und Aklavins II (**35**)<sup>19)</sup> mit der Gesamtaufspaltung von etwa 16 Hz. Die Anordnung 7*R*\*,9*S*\*,10*R*\* wurde bisher nur für Aklavinon I (**34**) nachgewiesen und wird an der Gesamtkopplung von 10.5 Hz erkannt<sup>19)</sup>. Die Größe der Kopplungskonstanten  $J_{AX} + J_{BX}$  ist also ein Kriterium zur raschen Zuordnung der Konfiguration des Ringes A.



Das Syntheseprodukt **31** ist nach *Brockmann* als 4-Desoxy-14-nor- $\epsilon$ -rhodomycinon zu bezeichnen. **29** stimmt mit der Stereochemie des  $\zeta$ -Rhodomycinons überein und kann 4-Desoxy-14-nor- $\zeta$ -rhodomycinon genannt werden. Die 10-*epi*-Verbindung **30** entspricht in der räumlichen Anordnung der Substituenten an C-10 und C-9 dem Aklavinon I (**34**) und wahrscheinlich auch dem Nogalarol (**6**), dessen Stereochemie jedoch noch nicht abschließend geklärt werden konnte<sup>3)</sup>.

<sup>18)</sup> H. Brockmann und J. Niemeyer, Chem. Ber. **100**, 3578 (1967).

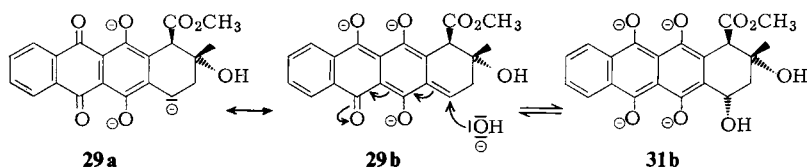
<sup>19)</sup> D. Tresselt, K. Eckardt und J. Tax, Tetrahedron **31**, 613 (1975).



## Mechanistische Deutung

Die Einführung der Hydroxygruppe an C-7 stellte bei allen bisherigen Synthesen ein schwieriges Problem dar und wurde durch selektive Bromierung mit anschließender nucleophiler Substitution durch Trifluoracetat gelöst<sup>6,7)</sup>. Bei der von uns beschriebenen Reaktion wird die Hydroxy- oder Methoxygruppe in einem Schritt mitgeliefert. Der Reaktionsmechanismus ist daher für die weiteren Syntheseversuche auf diesem Gebiet von Bedeutung. In Schema 3 wird die Reaktion als phenyloge Carbonyladdition eines Nucleophils, ähnlich einer Michael-Addition, formuliert (**29b**). Die Existenz des Gleichgewichts **29b**  $\rightleftharpoons$  **31b** wurde von *Bredereck*<sup>20)</sup> polarographisch an dem analogen 1-Amino-2-(hydroxymethyl)anthrachinon nachgewiesen. Erst durch Luftoxidation geht **31b** in das Chinon **31** über.

Schema 3



Dieser Mechanismus macht gleichzeitig eine Reihe weiterer Reaktionen verständlich. So stellt die intramolekulare Redoxreaktion, die wir bei der Darstellung von **20** durch Erhitzen der hydroxylierten Leucoverbindung in Methanol ausgenutzt hatten, die Umkehrung des oben formulierten Gleichgewichts dar. Mechanistisch kann die Redoxreaktion als Retro-Michael-Reaktion aufgefaßt werden. Jetzt wird auch deutlich, warum der Isopropylidether bei den Versuchen zur Zweitsubstitution der Verbindung **22b** eine Funktion als Schutzgruppe nicht übernehmen konnte. Gleichermäßen wird die Bildung der von *Bredereck*<sup>10)</sup> aufgefundenen benzylichen Sulfonsäuren durch nucleophile Addition von Sulfid erklärbar.

Wird der Reaktionslösung bei der Cyclisierung von **25** ein Äquivalent Wasser hinzugefügt, so steigt die Ausbeute an **31** auf 26%, die von **28** fällt auf 17%. Dieser Befund ist Ausdruck des geänderten Konzentrationsverhältnisses der Nucleophile. Bei frühzeitigem Abbruch der Reaktion werden die primären Cyclisierungsprodukte **29** und **30** zu den Hauptprodukten (Verhältnis 3:1). Bemerkenswert ist das umgekehrte Produktverhältnis bei Verwendung von Natriumhydrid in Dimethylformamid (1:6). Produkte mit inverser Konfiguration an C-7 wurden nicht isoliert und konnten auch chromatographisch nicht nachgewiesen werden.

Die von uns untersuchte Cyclisierung zum Aufbau des Ringes A zeigt bemerkenswerte Parallelen zur Biogenese der Anthracyclinone<sup>21)</sup>. Über den Mechanismus der zweifach mit hoher Selektivität ablaufenden Reaktion bestehen Modellvorstellungen, die jedoch noch durch experimentelle Daten untermauert werden sollen.

Wir danken der *Bayer AG* für reichliche Chemikalienspenden.

<sup>20)</sup> K. *Bredereck*, L. *Banzhaf* und E. *Koch*, Chem. Ber. **105**, 1062 (1972).

<sup>21)</sup> W. D. *Ollis*, I. O. *Sutherland*, R. C. *Codner*, J. J. *Gordon* und G. A. *Miller*, Proc. Chem. Soc., London **1960**, 347.

## Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Electrothermal Melting Point Apparatus, korrigiert. – IR-Spektren: KBr-Preßlinge, Perkin-Elmer 297. – UV-Spektren: in Methanol, Beckman ACTA MIV. – <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: 60 MHz Varian T 60; 90 MHz Perkin-Elmer R 32; 270 MHz Bruker WH 270. Alle Proben wurden in CDCl<sub>3</sub> gemessen, TMS δ = 0 als innerer Standard. Quasi-axiale und quasi-äquatoriale Protonen wurden als a' und e' bezeichnet. – Massenspektren: Varian MAT CH 7 bei 70 eV. – Dünnschichtchromatographie: Dichlormethan/1–5% Methanol als Laufmittel. – Die Analysen verdanken wir Frau E. Brennecke und Frau I. Stövhase vom Analytischen Labor des Instituts für Organische Chemie und Biochemie, Universität Hamburg.

(1,4-Dihydroxy-9,10-anthrachinon-2-yl)essigsäure-methylester (**10**): Die Suspension von 14.91 g (50 mmol) der Carbonsäure **9** in einem Gemisch aus 400 ml Chloroform, 10 ml Methanol und 2 ml konz. Schwefelsäure wurde 6 h unter Rückfluß gekocht. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Nach Versetzen mit Methanol erhielt man 13.43 g (86%) orangefarbene Kristalle vom Schmp. 176°C.

IR: 3430 (breit, OH), 1710 (C=O, Ester), 1610 (C=O, Chinon), 1570 cm<sup>-1</sup> (Aromat). – UV: λ<sub>max</sub> (lg ε) = 207 (4.26), 230 (4.34), 249 (4.55), 284 (4.01), 318 sh, 483 (3.96) 515 nm sh. – <sup>1</sup>H-NMR (60 MHz): δ = 3.60 (s; 5H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.00 (s; 1H, 3-H), AA'BB'-Signal [δ<sub>A</sub> = 7.48–7.61 (6-, 7-H), δ<sub>B</sub> = 7.96–8.11 (5-, 8-H)], 12.81 (s; 1H, OH), 13.28 (s; 1H, OH). – MS (110°C): m/e = 312 (98%, M<sup>+</sup>), 280 (100, M – CH<sub>3</sub>OH), 252 (98), 224 (44), 196 (40), 139 (26).

C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub> (312.3) Ber. C 65.39 H 3.87 Gef. C 65.42 H 3.88

2-(1,4-Dihydroxy-9,10-anthrachinon-2-yl)-5-oxo-2-hexensäure-methylester (**14**): Die Lösung von 2.00 g (6.4 mmol) Ester **10** in 150 ml Dimethylformamid wurde mit 1.75 g (12.8 mmol) 4,4-Dimethoxy-2-butanon (97proz.) und unter Stickstoff mit einer Suspension von 0.82 g (25.6 mmol) 75proz. Natriumhydrid in Spindelöl versetzt. Nach Rühren über Nacht wurde mit Eis/HCl angesäuert, mehrfach mit Chloroform extrahiert und die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Beim Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. erhielt man einen dunkelroten harzigen Rückstand, der durch rasches Filtrieren über eine kurze Kieselgel-Säule (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) von polaren Beimengungen befreit wurde. Ausb. 1.70 g Rohprodukt.

<sup>1</sup>H-NMR (60 MHz): δ = 2.18 (s; 3H, COCH<sub>3</sub>), 3.38 (d, J = 8 Hz; CHCH<sub>2</sub>CO), 3.79 (s; 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.15 (s; 1H, 3-H), 7.46 (t, J = 8 Hz; C = CHCH<sub>2</sub>CO), 12.80 (s; 1H, 4-OH), 13.24 (s; 1H, 1-OH), AA'BB'-Signal [δ<sub>A</sub> = 7.66–7.87 (6-, 7-H), δ<sub>B</sub> = 8.01–8.22 (5-, 8-H)].

2,3,6,11-Tetrahydro-5-hydroxy-6,11-dioxo-2-(2-oxopropyl)anthra[1,2-b]furan-3-carbonsäure-methylester (**15**): 190 mg (0.5 mmol) des Rohprodukts **14** wurden auf eine Kieselgel-Säule (10 cm lang) aufgetragen und nach 24 h mit Dichlormethan/2% Methanol eluiert. Aus Ether erhielt man 110 mg (58%) orangefarbene Kristalle vom Schmp. 170°C.

IR: 3400 (breit, OH), 1734 (C=O, Ester), 1708 (C=O, Acetyl), 1657 und 1628 (C=O, Chinon), 1587 cm<sup>-1</sup> (Aromat). – UV: λ<sub>max</sub> (lg ε) = 204 (4.47), 224 (4.30), 248 (4.47), 270 sh, 317 sh, 453 nm (3.70). – <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz): δ = 2.25 (s; 3H, COCH<sub>3</sub>), 3.84 (s; 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.20 (d, J = 7 Hz; 1H, 3-H), 7.32 (s; 1H, 4-H), 13.11 (s; 1H, OH), ABX-Signal [δ<sub>AB</sub> = 3.05–3.31 (CHCH<sub>2</sub>CO), δ<sub>X</sub> = 5.62 (2-H)], AA'BB'-Signal [δ<sub>A</sub> = 7.70–7.87 (8-, 9-H), δ<sub>B</sub> = 8.20–8.37 (7-, 10-H)]. – MS (150°C): m/e = 380 (79%, M<sup>+</sup>), 348 (86, M – CH<sub>3</sub>OH), 338 (49), 337 (46), 322 (65), 320 (68), 306 (90), 291 (26), 278 (95), 187 (26), 165 (31).

C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>O<sub>7</sub> (380.4) Ber. C 66.32 H 4.24 Gef. C 65.97 H 4.18

Umsetzung von Chinizarin mit Crotonaldehyd: 600 mg (2.50 mmol) Chinizarin wurden durch Kochen unter Stickstoff in 400 ml 0.1 N NaOH gelöst und bei 50°C mit 500 mg (2.44 mmol) 85proz. Natriumdithionit reduziert. Bei Raumtemp. wurden dann 880 mg (12.55 mmol) Crotonaldehyd in 10 ml Methanol zugegeben und nach 1 h Luftoxidation die Reaktion unterbrochen. Nach

Ansäuern mit Eisessig und Extraktion mit Dichlormethan wurde das Rohprodukt (580 mg) durch zweimalige DC (Dichlormethan/2% Methanol, Dichlormethan/4% Methanol) in 390 mg Chinizarin, 15 mg (3%) **17** und 45 mg (18%) **18** aufgetrennt.

*2,2'-[1-Hydroxy-3-methyl-1,3-propandiy]bis[1,4-dihydroxy-9,10-anthracinon]* (**17**): Schmp. 268 °C. – IR: 3390 (breit, OH), 1621 (C=O), 1585 cm<sup>-1</sup> (Aromat). – UV: λ<sub>max</sub> (lg ε) = 203 (4.26), 227 sh, 248 (4.48), 252 sh, 281 (3.91), 317 (3.30), 456 sh, 488 (3.93), 514 nm sh. – MS (220 °C): *m/e* = 550 (5%, M<sup>+</sup>), 532 (51, M – H<sub>2</sub>O), 514 (14), 310 (30, M – Chinizarin), 294 (28), 292 (24), 266 (41), 240 (80, Chinizarin), 165 (67), 149 (39).

C<sub>32</sub>H<sub>22</sub>O<sub>9</sub> (550.5) Ber. C 69.82 H 4.03 Gef. C 69.61 H 4.05

*2,3-Dihydro-1,4,11-trihydroxy-3-methyl-1H-cyclopenta[b]anthracen-5,10-chinon* (**18**): Schmp. 125–127 °C (Zers.). – IR: 3470 (OH), 1617 (C=O), 1584 cm<sup>-1</sup> (Aromat). – UV: λ<sub>max</sub> (lg ε) = 203 (4.83), 225 sh, 249 (4.63), 284 (3.94), 320 sh, 457 sh, 475 (3.97), 507 nm sh. – <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz): δ = 1.31 (d, *J* = 7 Hz; 3 H, CH<sub>3</sub>) 2.97 (s; 1 H, 1-OH), ABMX-Signal [δ<sub>AB</sub> = 2.16–2.24 (2 × 2-H), δ<sub>M</sub> = 3.50–3.71 (3-H), δ<sub>X</sub> = 5.54–5.67 (1-H)], AA'BB'-Signal [δ<sub>A</sub> = 7.69–7.80 (7-, 8-H), δ<sub>B</sub> = 8.16–8.26 (6-, 9-H)], 12.93 und 13.00 (je s; je 1 H, Phenol-OH). – MS (75 °C): *m/e* = 310 (17%, M<sup>+</sup>), 292 (48), 277 (16), 266 (9), 249 (5), 186 (13).

C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub> (310.3) Ber. C 69.67 H 4.55 Gef. C 69.25 H 4.53

*1,4-Dihydroxy-2-(1-hydroxyethyl)-9,10-anthracinon* (**19**): 0.50 g (1.68 mmol) Chinizarin wurden wie oben beschrieben in 50 ml 0.4 N NaOH nach Reduktion mit 340 mg (1.68 mmol) 85 proz. Natriumdithionit mit 120 mg (2.72 mmol) frisch destilliertem Acetaldehyd versetzt. Nach 30 min wurde die Reaktion durch Einleiten von Luft und Ansäuern mit verd. Salzsäure unterbrochen. Der Niederschlag wurde abgesaugt und durch DC (Dichlormethan/1% Methanol) getrennt. Man erhielt 330 mg Ausgangsmaterial und 63 mg (39%) Produkt **19** vom Schmp. 105 °C.

IR: 3390 (breit, OH), 1618 (C=O), 1582 cm<sup>-1</sup> (Aromat). – UV: λ<sub>max</sub> (lg ε) = 203 (4.29), 228 sh, 246 (4.55), 281 (3.95), 325 sh, 453 sh, 477 (3.93), 510 sh, 560 nm (2.51). – <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz): δ = 1.56 (d, *J* = 7 Hz; 3 H, CHCH<sub>3</sub>), 5.21 (q, *J* = 7 Hz; 1 H, CHCH<sub>3</sub>), 7.45 (s; 1 H, 3-H), 12.85 (s; 1 H, 4-OH), 13.41 (s; 1 H, 1-OH), AA'BB'-Signal [δ<sub>A</sub> = 7.75–7.76 (6-, 7-H), δ<sub>B</sub> = 8.28–8.38 (5-, 8-H)]. – MS (120 °C): *m/e* = 284 (1%, M<sup>+</sup>), 256 (2, M – CO), 183 (90), 167 (31), 140 (97), 139 (93).

*1,4-Dihydroxy-2-(3-hydroxybutyl)-9,10-anthracinon* (**20**): 10.00 g (41.3 mmol) 1,4,9,10-Anthracentetraol wurden unter Stickstoff in 21 2proz. methanolischer KOH durch Aufkochen gelöst. Die Lösung wurde unter Eiskühlung mit 20.22 g (206.5 mmol) frisch destilliertem 3-Hydroxybutyraldehyd (10% H<sub>2</sub>O) versetzt, 5 h bei °C gerührt und dann 15 min unter Rückfluß gekocht (Blaufärbung). Das Rohprodukt wurde mit 3 kg Eis und 35 ml Eisessig ausgefällt, nach 12 h im Kühlschrank scharf abgesaugt und über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet. Kristallisation aus Dichlormethan/Ether gab 12.75 g (94%) **20** als rote Kristallmasse vom Schmp. 147 °C.

IR: 3330 (OH), 1621 (C=O), 1585 cm<sup>-1</sup> (Aromat). – UV: λ<sub>max</sub> (lg ε) = 207 (4.21), 230 sh, 249 (4.56), 284 (3.95), 318 sh, 458 sh, 483 (3.94), 515 sh, 562 nm (2.87). – <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz): δ = 1.22 (d, *J* = 7 Hz; 3 H, CHCH<sub>3</sub>), 1.78 (mc; 2 H, CHCH<sub>2</sub>), 2.88 (mc; 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.86 (mc; 1 H, CH<sub>2</sub>CHO), 7.20 (s; 1 H, 3-H), AA'BB'-Signal [δ<sub>A</sub> = 7.78–7.88 (6-, 7-H), δ<sub>B</sub> = 8.31–8.41 (5-, 8-H)], 12.92 (s; 1 H, 4-OH), 13.45 (s; 1 H, 1-OH). – MS (100 °C): *m/e* = 312 (18%, M<sup>+</sup>), 294 (87), 279 (32), 276 (36), 268 (44), 265 (25), 254 (71), 253 (44), 252 (63), 225 (30), 187 (27).

C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> (312.3) Ber. C 69.22 H 5.16 Gef. C 69.51 H 5.23

*Triacetat* (**20a**): 250 mg (0.8 mmol) **20** wurden 24 h mit 3 ml Pyridin/Acetanhydrid (1:1) gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung und DC-Reinigung kristallisierten aus Methanol 150 mg (43%) **20a** in Form blaßgelber Nadeln vom Schmp. 106–108 °C.

IR: 1761 und 1720 (Acetyl-C=O), 1666 (C=O), 1591  $\text{cm}^{-1}$  (Aromat). – UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 202 (4.48), 230 sh, 248 (4.48), 265 sh, 334 nm (3.72). –  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz):  $\delta$  = 1.26 (d,  $J$  = 7 Hz;  $\text{CHCH}_3$ ), 1.59–2.17 (m; 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.03 (s; 3H,  $3'\text{-OCOCH}_3$ ), 2.39–2.88 (m; 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.47 und 2.51 (je s; je 3H;  $2 \times \text{OCOCH}_3$ ), 4.97 (mc; 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 7.31 (s; 1H, 3-H), AA'BB'-Signal [ $\delta_{\text{A}}$  = 7.66–7.77 (6-, 7-H),  $\delta_{\text{B}}$  = 8.09–8.19 (5-, 8-H)].

1,4-Dihydroxy-2-(1,3-dihydroxybutyl)-9,10-anthrachinon (**21** + **22**): 2.00 g (8.26 mmol) 1,4,9,10-Anthracentetraol wurden wie oben beschrieben in 400 ml 2proz. methanolischer KOH mit 3.66 g (41.5 mmol) Acetaldo (16) 5 h bei 0°C umgesetzt. Dann wurde jedoch ohne Erhitzen mit 10 ml Eisessig/400 g Eis angesäuert und der Niederschlag nach Absitzen über Nacht im Kühlschrank scharf abgesaugt und i. Vak. über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet. Ausb. an Rohprodukt 2.49 g (92%).

Acetate (**21a** und **22a**): 100 mg (0.3 mmol) des Gemisches der Diole **21** und **22** wurden mit 2 ml Pyridin/Acetanhydrid (1:1) 24 h bei Raumtemp. gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man aus Methanol 98 mg (65%) des Isomerengemisches **21a** und **22a** als blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 139°C.

$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_{10}$  (496.5) Ber. C 62.90 H 4.87 Gef. C 62.95 H 4.92

1,4-Dihydroxy-2-(1*R*\*,3*S*\*-isopropylidendioxybutyl)-9,10-anthrachinon (**21b**): 518 mg (1.58 mmol) des Gemischs der Diole **21** und **22** wurden in 30 ml wasserfreiem Aceton mit 2 ml Trimethylorthoformiat und 10 mg *p*-Toluolsulfonsäure 3 Tage unter Rückfluß gekocht. Das Aceton wurde i. Vak. abgezogen, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, die Lösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dann mit Wasser geschüttelt und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Der nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde durch DC (Dichlormethan, mehrfache Entwicklung) aufgetrennt. Aus der unpolaren Fraktion wurden 247 mg (42%) des *trans*-Produkts **21b** vom Schmp. 263°C isoliert.

IR: 3430 (breit, OH), 1629 (C=O), 1590  $\text{cm}^{-1}$  (Aromat). – UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 202 (4.18), 230 sh, 246 (4.40), 251 sh, 282 (3.79), 318 sh, 456 sh, 477 (3.40), 508 sh, 564 nm (2.35). –  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz):  $\delta$  = 1.22 (d,  $J$  = 6.1 Hz; 3H,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.55 (s; 3H,  $\text{CCH}_3$ ), 1.60 (s; 3H,  $\text{CCH}_3$ ), AMXY-Signal [ $\delta_{\text{A}}$  = 1.21 (2'-H),  $\delta_{\text{M}}$  = 2.13 (2'-H),  $\delta_{\text{X}}$  = 4.22 (3'-H),  $\delta_{\text{Y}}$  = 5.36 (1'-H),  $J_{\text{AM}}$  = 13.0,  $J_{\text{AX}}$  = 0,  $J_{\text{MX}}$  = 2.3,  $J_{\text{AY}}$  = 11.4,  $J_{\text{MY}}$  = 2.5,  $J_{\text{X,CH}_3}$  = 6.1 Hz], 7.58 (s; 1H, 3-H), AA'BB'-Signal [ $\delta_{\text{A}}$  = 7.80 bis 7.84 (6-, 7-H),  $\delta_{\text{B}}$  = 8.32–8.37 (5-, 8-H)], 12.95 (s; 1H, OH), 13.44 (s; 1H, OH). – MS (100°C):  $m/e$  = 368 (13%,  $\text{M}^+$ ), 310 (100,  $\text{M} - \text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ ), 293 (53), 277 (48), 269 (37), 266 (32), 240 (98), 187 (42), 149 (3).

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_6$  (368.4) Ber. C 68.47 H 5.47 Gef. C 68.55 H 5.46

1,4-Dihydroxy-2-(1*R*\*,3*R*\*-isopropylidendioxybutyl)-9,10-anthrachinon (**22b**): Aus der polaren Fraktion der DC-Trennung kristallisierten aus Dichlormethan/Ether 246 mg (42%) **22b** vom Schmp. 166°C.

IR: 3420 (breit, OH), 1626 (C=O), 1588  $\text{cm}^{-1}$  (Aromat). – UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 202 (4.36), 231 sh, 247 (4.56), 251 sh, 271 sh, 321 (3.64), 461 sh, 478 (3.80), 508 sh, 563 nm sh. –  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz):  $\delta$  = 1.28 (d,  $J$  = 6.2 Hz; 3H,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.46 (s; 3H,  $\text{CCH}_3$ ), 1.49 (s; 3H,  $\text{CCH}_3$ ), ABXY-Signal [ $\delta_{\text{A}}$  = 1.77 (2'-H),  $\delta_{\text{B}}$  = 2.24 (2'-H),  $\delta_{\text{X}}$  = 4.10 (3'-H),  $\delta_{\text{Y}}$  = 5.27 (1'-H),  $J_{\text{AB}}$  = 13.1,  $J_{\text{AX}}$  = 5.8,  $J_{\text{AY}}$  = 9.6,  $J_{\text{BX}}$  = 9.0,  $J_{\text{BY}}$  = 6.4,  $J_{\text{X,CH}_3}$  = 6.2 Hz], 7.56 (s; 1H, 3-H), AA'BB'-Signal [ $\delta_{\text{A}}$  = 7.81 bis 7.84 (6-, 7-H),  $\delta_{\text{B}}$  = 8.34–8.38 (5-, 8-H)], 12.98 (s; 1H, OH), 13.38 (s; 1H, OH). – MS (75°C):  $m/e$  = 368 (3%,  $\text{M}^+$ ), 310 (55), 293 (17), 277 (25), 269 (18), 266 (49), 240 (55), 187 (16), 149 (12).

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_6$  (368.4) Ber. C 68.47 H 5.47 Gef. C 68.48 H 5.45

1,4-Dihydroxy-2-(1*R*\*,3*S*\*-dihydroxybutyl)-9,10-anthrachinon (**21**): 247 mg (0.67 mmol) Isopropylideneether **21b** wurden in 10 ml Methanol suspendiert und unter Zusatz von 0.1 ml konz. Salzsäure hydrolysiert. Die Umsetzung war nach 10 min beendet, und Einengen der Lösung ergab **21** quantitativ, Schmp. 135°C.

IR: 3480 (breit, OH), 3280 (breit, OH), 1622 (C=O), 1588  $\text{cm}^{-1}$  (Aromat). – UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 203 (4.33), 231 sh, 247 (4.57), 253 sh, 283 (3.90), 323 sh, 4.58 sh, 480 (3.90), 512 nm sh. – MS (130 °C):  $m/e$  = 310 (1%, M – H<sub>2</sub>O), 213 (10), 185 (58), 153 (3).

C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub> (328.3) Ber. C 65.85 H 4.91 Gef. C 65.73 H 4.96

*1,4-Dihydroxy-2-(1R\*,3R\*-dihydroxybutyl)-9,10-anthrachinon (22)*: 246 mg (0.67 mmol) Isopropylidenether **22b** wurden in 10 ml Methanol suspendiert und unter Zusatz von 0.1 ml konz. Salzsäure hydrolysiert. Die Umsetzung war erst nach 3 h vollständig und ergab nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. quantitativ das Diol **22** vom Schmp. 203 °C.

IR: 3250 (breit, OH), 1622 (C=O), 1588  $\text{cm}^{-1}$  (Aromat.). – UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 202 (4.35), 229 sh, 246 (4.59), 251 sh, 284 (3.99), 321 sh, 456 sh, 478 (3.98), 510 sh, 560 nm (2.22). – MS (30 °C):  $m/e$  = 328 (43%, M<sup>+</sup>), 310 (92, M – H<sub>2</sub>O), 292 (20, M – 2H<sub>2</sub>O), 278 (6), 269 (96), 266 (98), 254 (10), 240 (89), 224 (10), 213 (14), 185 (17), 157 (30).

C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub> (328.3) Ber. C 65.85 H 4.91 Gef. C 65.64 H 4.90

*[1,4-Dihydroxy-3-(3-hydroxybutyl)-9,10-anthrachinon-2-yl]essigsäure (23)*: 5.26 g (16.8 mmol) (Hydroxybutyl)chinizarin **20** wurden bei 50 °C unter Stickstoff in 150 ml 1 N NaOH gelöst. Nach Zugabe von 8.62 g (42.1 mmol) 85 proz. Natriumdithionit wurde 15 min gerührt und dann 3.10 g (33.7 mmol) mit NaOH neutralisierte Glyoxylsäure innerhalb von 5 h zugegeben. Nach 18 h wurden weitere 0.78 g (8.5 mmol) neutralisierte Glyoxylsäure sehr langsam zugegeben. Nach insgesamt 24 h wurde die Reaktion durch Einleiten von Luft abgebrochen, mit Essigsäure neutralisiert und 24 h mit Dichlormethan im Perforator extrahiert. Die organische Phase wurde mehrfach mit Natriumhydrogencarbonat ausgeschüttelt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt. 2.43 g (46%) Ausgangsmaterial konnten aus dieser Phase kristallin zurückgewonnen werden. Die wäßrige Phase wurde mit Eis/HCl neutralisiert, der Niederschlag scharf abgesaugt und über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet. Nach Umkristallisieren aus Essigsäure erhielt man 2.25 g (67%) der Carbonsäure **23** vom Schmp. 204 °C.

IR: 3420 (breit, OH), 3000 (breit, CO<sub>2</sub>H), 1707 (C=O), 1622 (C=O), 1585  $\text{cm}^{-1}$  (Aromat). – UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 203 (4.36), 227 sh, 251 (4.55), 254 sh, 287 (3.84), 325 sh, 469 sh, 484 (3.96), 517 nm (3.77).

*[1,4-Dihydroxy-3-(3-hydroxybutyl)-9,10-anthrachinon-2-yl]essigsäure-methylester (24)*: 2.00 g (5.40 mmol) Säure **23** wurden in 50 ml absol. Chloroform mit 5 ml Methanol und 2 ml konz. Schwefelsäure 6 h unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. Vak. eingeengt. Aus Ether erhielt man 1.79 g (86%) Ester vom Schmp. 203 °C.

IR: 3570 (scharf, aliph. OH), 3430 (breit, phenolisches OH), 1728 (C=O, Ester), 1628 (C=O, Chinon), 1590  $\text{cm}^{-1}$  (Aromat). – UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 204 (4.34), 228 sh, 250 (4.62), 253 sh, 288 (3.99), 324 sh, 460 sh, 483 (3.97), 516 (3.81), 566 nm (3.11). – <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz):  $\delta$  = 1.22 (d,  $J$  = 7 Hz; 3H, CHCH<sub>3</sub>), 1.70 (mc; 2H, CH<sub>2</sub>), 2.92 (mc; 2H, CH<sub>2</sub>), 3.71 (s; 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.90 (s; 2H, CH<sub>2</sub>), AA'BB'-Signal [ $\delta_A$  = 7.76–7.86 (6-, 7-H),  $\delta_B$  = 8.29–8.39 (5-, 8-H)], 13.48 (s; 1H, OH), 13.60 (s; 1H, OH). – MS (150 °C):  $m/e$  = 384 (38%, M<sup>+</sup>), 366 (100, M – H<sub>2</sub>O), 352 (22), 334 (37), 326 (17), 324 (15), 306 (98), 291 (56), 280 (38), 266 (64), 187 (36).

C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub> (384.4) Ber. C 65.62 H 5.24 Gef. C 65.67 H 5.20

*3,4,7,12-Tetrahydro-6-hydroxy-2-methyl-7,12-dioxo-2H-anthra[1,2-b]pyran-5-essigsäure-methylester (26)*: Aus der Mutterlauge des Esters **24** wurden durch DC-Trennung (Dichlormethan) 98 mg (5%) des cyclischen Ethers **26** gewonnen, der nach Umkristallisieren aus Chloroform/Ether bei 207 °C schmolz.

IR: 3425 (breit, OH), 1722 (C=O, Ester), 1664 (C=O, Chinon), 1628 (C=O, Chinon), 1593  $\text{cm}^{-1}$  (Aromat). – UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 203 (4.62), 225 (4.48), 249 (4.65), 277 (4.14), 314 sh, 467 nm (4.00). –

<sup>1</sup>H-NMR (90 MHz):  $\delta = 1.52$  (d,  $J = 7$  Hz; 3H, CHCH<sub>3</sub>), 1.54–2.25 (m; 2H, CH<sub>2</sub>), 2.80 (mc; 2H, CH<sub>2</sub>), 3.68 (s; 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.76 (s; 2H, CH<sub>2</sub>), 4.07–4.36 (m; 1H, OCHCH<sub>2</sub>), AA'BB'-Signal [ $\delta_A = 7.63$ –7.81 (9-, 10-H),  $\delta_B = 8.15$ –8.28 (8-, 11-H)], 13.53 (s; 1H, OH). – MS (150°C):  $m/e = 366$  (97%, M<sup>+</sup>), 334 (37, M – CH<sub>3</sub>OH), 306 (100), 293 (35), 292 (35), 291 (33), 277 (26), 265 (17), 237 (14), 209 (6).

C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub> (366.4) Ber. C 68.85 H 4.95 Gef. C 68.73 H 4.87

[1,4-Dihydroxy-3-(3-oxobutyl)-9,10-anthrachinon-2-yl]essigsäure-methylester (**25**): Die Lösung von 890 mg (2.32 mmol) des Alkohols **24** in 60 ml absol. Dichlormethan wurde zu einer Suspension von 1.50 g (7 mmol) Pyridinium-chlorochromat<sup>14)</sup> in 10 ml Dichlormethan gegeben. Nach 3 h Rühren bei Raumtemp. wurden 100 ml trockener Ether zugesetzt, filtriert, und der nach Einengen verbleibende Rückstand über eine kurze Kieselgelsäule filtriert (Dichlormethan). Aus Dichlormethan/Ether erhielt man 710 mg (82%) rote Kristalle vom Schmp. 204°C.

IR: 3435 (breit, OH), 1728 (C=O, Ester), 1708 (C=O, Acetyl), 1622 (C=O, Chinon), 1585 cm<sup>-1</sup> (Aromat). – UV:  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 204 (4.41), 227 sh, 248 (4.63), 254 sh, 281 (3.98), 315 sh, 458 sh, 482 (4.01), 515 (3.84), 565 nm (3.16). – <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz):  $\delta = 2.15$  (s; 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.63–3.24 (m; 4H, 2 × CH<sub>2</sub>), 3.71 (s; 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.95 (s; 2H, CH<sub>2</sub>), AA'BB'-Signal [ $\delta_A = 7.77$ –7.87 (6-, 7-H),  $\delta_B = 8.30$ –8.40 (5-, 8-H)], 13.47 (s; 2H, 2 × OH). – MS (165°C):  $m/e = 382$  (14%, M<sup>+</sup>), 366 (9), 364 (7), 350 (5, M – CH<sub>3</sub>OH), 330 (100), 306 (49), 291 (39), 279 (26), 265 (13), 246 (13), 202 (8), 165 (12).

C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub> (382.4) Ber. C 65.97 H 4.74 Gef. C 66.00 H 4.73

Cyclisierung des Ketoesters **25**: Die Lösung von 200 mg (0.52 mmol) **25** in 15 ml trockenem Pyridin wurde bei Raumtemp. mit 0.8 ml (1.6 mmol) Triton B als 40proz. Lösung des Methoxids in Methanol versetzt. Nach 40 min wurden weitere 0.5 ml Base zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde nach insgesamt 60 min in eiskalte verd. Salzsäure gegossen, die Mischung mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. Vak. eingeengt. DC-Trennung an Kieselgel [2 mm Plattenstärke, dreifache Entwicklung, (Dichlormethan/1.5% Methanol)], lieferte in der Reihenfolge zunehmender Polarität: 23 mg (12%) **27**, je 22 mg (11%) **29** und **30**, 52 mg (24%) **28** und 43 mg (21%) **31**. Wurde Triton B als Hydroxid (40proz. in Methanol) verwendet, so erhielt man 13% **27**, 17% **28** und 26% **31**. Der gleiche Katalysator lieferte bei Abbruch nach 15 min 37% **29**, 26% **30**, 20% **28** und 11% **31**.

5,12-Dihydroxy-1-methoxycarbonyl-2-methyl-6,11-naphthacenchinon (**27**): Schmp. 246°C aus Chloroform/Ether. – IR: 3420 (breit, OH), 1728 (C=O, Ester), 1582 cm<sup>-1</sup> (C=O, Chinon). – UV:  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 203 (4.36), 265 (4.80), 424 sh, 452 (4.00), 480 (4.21), 513 (4.20) 546 nm (3.60). – <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz):  $\delta = 2.38$  (s; 3H, CH<sub>3</sub>), 3.91 (s; 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.38 (d,  $J = 8$  Hz; 1H, 3-H), 8.11 (d,  $J = 8$  Hz; 1H, 4-H), AA'BB'-Signal [ $\delta_A = 7.49$ –7.52 (8-, 9-H),  $\delta_B = 8.16$ –8.19 (7-, 10-H)], 14.36 (s; 1H, OH), 14.52 (s; 1H, OH). – MS (175°C):  $m/e = 362$  (32%, M<sup>+</sup>), 334 (6, M – CO), 330 (100, M – CH<sub>3</sub>OH), 301 (9), 274 (4), 246 (8), 218 (5), 189 (25).

C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub> (362.3) Ber. C 69.61 H 3.89 Gef. C 69.47 H 3.92

7,8,9,10-Tetrahydro-6,9c,11-trihydroxy-7r-methoxy-10t-methoxycarbonyl-9t-methyl-5,12-naphthacenchinon (**28**): Schmp. 274°C aus Ether. – IR: 3410 (scharf, OH), 1728 (C=O, Ester), 1626 (C=O, Chinon), 1584 cm<sup>-1</sup> (Aromat). – UV:  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 203 (4.39), 231 sh, 248 (4.59), 282 (3.97), 317 sh, 462 sh, 485 (4.01), 510 nm sh. – <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz):  $\delta = 1.42$  (s; 3H, CH<sub>3</sub>), 3.64 (s; 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.73 (s; 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.28 (d,  $J = 1.0$  Hz; 1H, 10-H), ABX-Signal [ $\delta_A = 2.17$  (8-H<sub>a</sub>),  $\delta_B = 2.32$  (8-H<sub>b</sub>),  $\delta_X = 4.91$  (7-H<sub>e</sub>)],  $J_{AB} = -14.9$ ,  $J_{AX} = 3.9$ ,  $J_{BX} = 1.9$ ,  $J_{8,10} = 1$  Hz], AA'BB'-Signal [ $\delta_A = 7.82$ –7.86 (2-, 3-H),  $\delta_B = 8.34$ –8.38 (1-, 4-H)], 13.39 (s; 1H, OH), 13.54 (s; 1H, OH). – MS (150°C):  $m/e = 412$  (69%, M<sup>+</sup>), 380 (M – CH<sub>3</sub>OH), 362 (38), 330 (52), 320 (51), 306 (63), 303 (100), 289 (51), 278 (70), 187 (21), 165 (12).

C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>8</sub> Ber. 412.1152 Gef. 412.1134 (massenspektrometr.)

*7,8,9,10-Tetrahydro-6,9r,11-trihydroxy-10t-methoxycarbonyl-9t-methyl-5,12-naphthacenchinon (29), 4-Desoxy-14-nor- $\zeta$ -rhodomycinon*: Schmp. 243°C aus Dichlormethan/Ether. – IR: 3555 (scharf, OH), 1712 (C=O, Ester), 1622 (C=O, Chinon), 1587 cm<sup>-1</sup> (Aromat). – UV:  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 203 (4.39), 227 sh, 249 (4.65), 253 sh, 286 (3.96), 317 sh, 454 sh, 478 (4.03), 513 (3.84), 558 nm (2.71). – <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz):  $\delta$  = 1.23 (s; 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.74 (s; 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.05 (s; 1 H, 10-H<sub>c</sub>), ABXY-Signal [ $\delta_A$  = 1.91 (8-H<sub>c</sub>),  $\delta_B$  = 2.09 (8-H<sub>a</sub>),  $\delta_X$  = 2.53 (7-H<sub>a</sub>),  $\delta_Y$  = 2.73 (7-H<sub>c</sub>),  $J_{AB}$  = -13.8,  $J_{AX}$  = 6.5,  $J_{AY}$  = 2.4,  $J_{BX}$  = 10.7,  $J_{BY}$  = 6.4,  $J_{XY}$  = -19.5,  $J_{8e,10}$  = 1.7,  $J_{7,10}$  = 1.0 Hz], AA'BB'-Signal [ $\delta_A$  = 7.79–7.83 (2-, 3-H),  $\delta_B$  = 8.33–8.37 (1-, 4-H)], 13.46 (s; 1 H, OH), 13.54 (s; 1 H, OH). – MS (165°C):  $m/e$  = 382 (23%, M<sup>+</sup>), 364 (4, M – H<sub>2</sub>O), 350 (9, M – CH<sub>3</sub>OH), 332 (13), 322 (18), 307 (48), 305 (100), 292 (13), 279 (31).

*7,8,9,10-Tetrahydro-6,9r,11-trihydroxy-10c-methoxycarbonyl-9t-methyl-5,12-naphthacenchinon (30), 4-Desoxy-10-epi-14-nor- $\zeta$ -rhodomycinon*: Schmp. 222°C aus Dichlormethan/Ether. – IR: 3415 (OH), 1712 (C=O, Ester), 1620 (C=O, Chinon), 1582 cm<sup>-1</sup> (Aromat). – UV:  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 200 (4.35), 222 sh, 246 (4.64), 250 sh, 283 (3.90), 317 sh, 454 sh, 474 (3.99), 509 (3.90), 557 nm (2.68). – <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz):  $\delta$  = 1.37 (s; 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.78 (s; 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.99 (d,  $J$  = 0.9 Hz; 1 H, 10-H<sub>c</sub>), ABXY-Signal [ $\delta_A$  = 1.80 (8-H<sub>c</sub>),  $\delta_B$  = 2.20 (8-H<sub>a</sub>),  $\delta_X$  = 2.82 (7-H<sub>a</sub>),  $\delta_Y$  = 3.17 (7-H<sub>c</sub>),  $J_{AB}$  = -13.5,  $J_{AX}$  = 5.6,  $J_{AY}$  = 5.4,  $J_{BX}$  = 8.2,  $J_{BY}$  = 6.2,  $J_{XY}$  = -19.5,  $J_{8e,10}$  = 0.9 Hz], AA'BB'-Signal [ $\delta_A$  = 7.80–7.84 (2-, 3-H),  $\delta_B$  = 8.33–8.38 (1-, 4-H)], 13.43 (s; 1 H, OH), 13.61 (s; 1 H, OH). – MS (160°C):  $m/e$  = 382 (26%, M<sup>+</sup>), 364 (4, M – H<sub>2</sub>O), 350 (12, M – CH<sub>3</sub>OH), 332 (14), 322 (15), 307 (51), 305 (100), 292 (13), 279 (32), 187 (19).

*7,8,9,10-Tetrahydro-6,7r,9c,11-tetrahydroxy-10t-methoxycarbonyl-9t-methyl-5,12-naphthacenchinon (31), 4-Desoxy-14-nor- $\epsilon$ -rhodomycinon*: Schmp. 232°C aus Dichlormethan/Ether. – IR: 3540 und 3460 (OH), 1726 (C=O, Ester), 1624 (C=O, Chinon), 1583 cm<sup>-1</sup> (Aromat). – UV:  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 205 (4.38), 237 sh, 249 (4.66), 254 sh, 285 (4.00), 326 (3.34), 457 sh, 481 (4.06), 513 sh, 562 nm (2.67). – <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz):  $\delta$  = 1.45 (s; 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.75 (s; 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.21 (s; 1 H, 10-H<sub>c</sub>), ABX-Signal [ $\delta_A$  = 2.24 (8-H<sub>c</sub>),  $\delta_B$  = 2.34 (8-H<sub>a</sub>),  $\delta_X$  = 5.29 (7-H<sub>c</sub>),  $J_{AB}$  = -14.9,  $J_{AX}$  = 1.2,  $J_{BX}$  = 4.8 Hz], AA'BB'-Signal [ $\delta_A$  = 7.81–7.84 (2-, 3-H),  $\delta_B$  = 8.29–8.33 (1-, 4-H)], 13.27 (s; 1 H, OH), 13.52 (s; 1 H, OH). – MS (170°C):  $m/e$  = 398 (77%, M<sup>+</sup>), 382 (13), 380 (8, M – H<sub>2</sub>O), 362 (18, M – 2 H<sub>2</sub>O), 338 (76), 330 (56, M – 2 H<sub>2</sub>O, –CH<sub>3</sub>OH), 321 (33), 303 (43), 289 (20), 278 (34), 187 (16).

*7,8,9,10-Tetrahydro-6,11-dihydroxy-7r,9c-isopropylidendioxy-10t-methoxycarbonyl-9t-methyl-5,12-naphthacenchinon (31a)*: 24 mg (0.06 mmol) **31** wurden in 2 ml 2,2-Dimethoxypropan unter Zusatz von 2 mg *p*-Toluolsulfonsäure 7 Tage stehengelassen. Nach Zusatz von 10 ml Dichlormethan wurde zweimal mit wenig Wasser ausgeschüttelt, die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. Vak. eingengt. Der Rückstand kristallisierte aus Ether/Petrolether, Schmp. 195°C, Ausb. 22 mg (85%).

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz):  $\delta$  = 1.53 (s; 6 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.56 (s; 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.75 (s; 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.07 (d,  $J$  = 0.7 Hz; 1 H, 10-H<sub>c</sub>), ABX-Signal [ $\delta_A$  = 2.35 (8-H<sub>a</sub>),  $\delta_B$  = 2.53 (8-H<sub>c</sub>),  $\delta_X$  = 5.48 (7-H<sub>c</sub>),  $J_{AB}$  = -14.2,  $J_{AX}$  = 3.0,  $J_{BX}$  = 2.9,  $J_{8,10}$  = 0.7 Hz], AA'BB'-Signal [ $\delta_A$  = 7.81–7.84 (2-, 3-H),  $\delta_B$  = 8.33–8.39 (1-, 4-H)], 13.31 (s; 1 H, OH), 13.47 (s; 1 H, OH). – MS (160°C):  $m/e$  = 438 (18%, M<sup>+</sup>), 423 (16), 398 (7), 380 (29), 363 (32), 348 (19), 330 (23), 321 (71), 304 (100), 289 (18), 278 (13).

C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>O<sub>8</sub> (438.4) Ber. C 65.75 H 5.06 Gef. C 65.63 H 4.98