

Synthetische Anthracyclinone, VIII¹⁾

Totalsynthese des Daunomycinons

Karsten Krohn* und Klaus Tolkiehn

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

Eingegangen am 29. Januar 1979

Die tricyclischen *cis*- und *trans*-Diole **32** und **33** werden durch selektive Reaktion des Triketons **15c** mit Ethynylmagnesiumbromid und nachfolgende Wasseranlagerung erhalten. Die Dien-Reaktion von **32** und **33** mit 1-Methoxy-1,3-butadien gefolgt von Luftoxidation in wäßrigem Alkali liefert 4-Desmethoxydaunomycinon (**1**) und das C-7-Epimere **35**. Eine ähnliche Reaktion von **32** mit 1,3-Bis(trimethylsiloxy)-1,3-butadien (**13b**) ergibt die an C-2 (**4a**) und C-3 (**5a**) hydroxylierten Anthracyclinone, die zu **4b** und **5b** methyliert werden. Daunomycinon (**2**), Isodaunomycinon (**3**) sowie die entsprechenden C-7-Epimeren **37** und **38** werden durch Dien-Reaktion von **32** und **33** mit 1-Methoxy-1,3-cyclohexadien (**24**), Oxidation und Retro-Dien-Reaktion bereitet. Eine einfache Methode zur Bestimmung der Position der Methoxygruppen des Ringes D und der Stereochemie des Ringes A aus der chemischen Verschiebung der Phenolprotonen im ¹H-NMR-Spektrum wird vorgestellt.

Synthetic Anthracyclines, VIII¹⁾

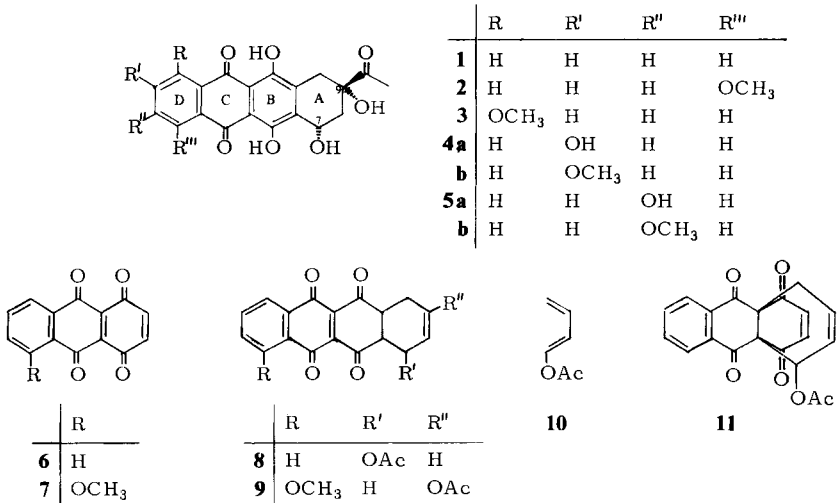
Total Synthesis of Daunomycinone

The tricyclic *cis*- and *trans*-diols **32** and **33** are obtained by selective reaction of the triketone **15c** with ethynylmagnesium bromide and subsequent addition of water. Diene reaction of **32** and **33** with 1-methoxy-1,3-butadiene followed by aerial oxidation in aqueous alkali yields 4-demethoxydaunomycinone (**1**) and the C-7 epimer **35**. A similar reaction of **32** with 1,3-bis(trimethylsiloxy)-1,3-butadiene (**13b**) gives the anthracyclines hydroxylated at C-2 (**4a**) and C-3 (**5a**). These are methylated to **4b** and **5b**, respectively. Daunomycinone (**2**), isodaunomycinone (**3**) as well as the corresponding C-7 epimers **37** and **38** are prepared by diene reaction of **32** and **33** with 1-methoxy-1,3-cyclohexadiene (**24**), oxidation, and retro diene reaction. A simple method for the determination of the ring D position of the methoxy groups and the stereochemistry of ring A from the chemical shifts of the phenolic protons in the ¹H-NMR spectra is reported.

Nachdem wir kürzlich die Synthese des 4-Desmethoxydaunomycinons (**1**) beschrieben haben²⁾, berichten wir jetzt ausführlich über diese Versuche sowie über die Herstellung des Daunomycinons (**2**) selbst und der durch Verschiebung der Methoxygruppe am Ring D möglichen Regioisomeren **3**–**5b**.

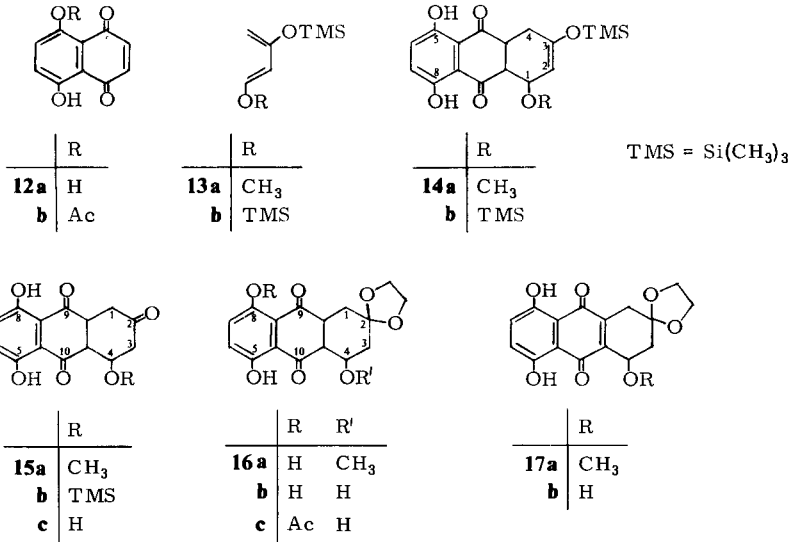
Kende, Tsay und Mills³⁾ hatten das tetracyclische Grundgerüst **9** durch Diels-Alder-Reaktion des Anthradichinons **7** mit 2-Acetoxy-1,3-butadien aufgebaut und die Hydroxygruppe an C-7 über eine wegen möglicher Nebenreaktionen mit wechselnden Ausbeuten⁴⁾

verlaufende Bromierung eingeführt. Wir haben nun versucht, diesen kritischen Schritt durch gleichzeitige Einführung beider Sauerstofffunktionen des Ringes A zu umgehen. Dieser Plan ließ sich jedoch nicht auf einfachem Wege durch Addition an Anthradichinone verwirklichen. Aus vielen Literaturbeispielen^{5,6)} war bekannt, daß gerade die synthetisch interessanten donatorsubstituierten Diene an die innere Doppelbindung des Anthradichinons **6** addieren oder Gemische von überbrückten, linearen oder auch zweifachen Additionsprodukten⁵⁾ liefern. So konnten auch wir bei der Reaktion von **6** mit 1-Acetoxy-1,3-butadien (**10**)⁷⁾ nur das überbrückte Addukt **11** isolieren. Unter anderen Reaktionsbedingungen gelang *Lee, Martinez, Smith und Henry*⁵⁾ auch die Isolierung des linearen Addukts **9**, das jedoch wegen der großen Instabilität (Aromatisierung) als Ausgangsmaterial für weitere Umsetzungen wenig geeignet war. Diese Erkenntnisse veranlaßten uns, das hydrierte Naphthacensystem durch zweifache Dien-Addition an Naphthazarin (**12a**) aufzubauen, da nach diesem Syntheseprinzip⁸⁾ keine überbrückten Ringsysteme gebildet werden und die Wahl der Diene kaum einer Einschränkung unterliegt.



Butadien 13a als Dien-Komponente

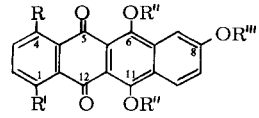
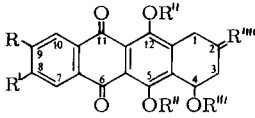
Als erstes sollte das Dien **13a** zum Einsatz gelangen, weil der Trimethylsilylenolether im Addukt **14a** die beabsichtigte Spaltung zum Triketon **15a** unter besonders milden Bedingungen garantierte und der benzylständige Methylether bereits von *Wong* und *Mit-arrb.*⁹⁾ an ähnlichen Stoffen in eine Hydroxygruppe übergeführt werden konnte. Das Triketon **15a** wurde ohne Isolierung der labilen Zwischenstufe **14a** in 89proz. Ausbeute gewonnen. Für die Addition eines zweiten Diens mußte **15a** zum Chinon oxidiert werden. Bei allen Versuchen in dieser Richtung bildete sich jedoch nur 1,4,6-Trihydroxy-9,10-anthrachinon (**48a**). Eine Möglichkeit, um die besonders im Alkalischen rasch verlaufende Methanol-Eliminierung zu verhindern, war der Schutz der Ketogruppe an C-2 durch Acetalisierung. Die selektive Umsetzung mit Ethylenglycol zum Monoacetal **16a** gelang in 80proz. Ausbeute, und ebenso glatt verlief die Oxidation mit Natronlauge/Luft zum Chinon **17a**.



Zur Anellierung des Ringes D wurde **17a** mit 1-Acetoxy-1,3-butadien (**10**) umgesetzt, und die nicht isolierten Primäraddukte wurden durch Behandlung mit Natronlauge zu **18a** aromatisiert. Unter ähnlich milden Bedingungen haben wir auch substituierte Ringe D aufgebaut und so die Aromatisierungstendenz der mit Fluchtgruppen versehenen Primäraddukte ausgenutzt, die sich so ungünstig auf Versuche^{5, 6, 10, 11)} zur Konstruktion des hydrierten Ringes A ausgewirkt hatte. So führte die Umsetzung von **17a** mit **13a** nach Alkalibehandlung zum Gemisch der Phenole **19a** und **20a**. Aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Gemisches der besser löslichen Methylether **19b/20b** konnte durch Integration der deutlich unterschiedenen scharfen Signale für die chelierten Phenolprotonen ein Isomerenverhältnis von etwa 1:1 abgelesen werden.

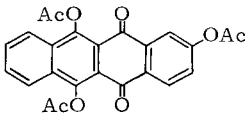
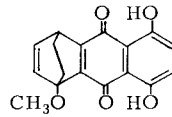
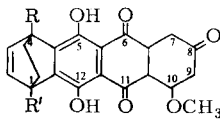
Auch die Reaktion von **13a** mit der aus 1-Methoxy-1,3-cyclohexadien (**24**)¹²⁾ und Naphthazarin (**12a**) gewonnenen überbrückten Verbindung **25** führte nur zu einem 1:1-Gemisch der Triketone **26/27**, wie aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Gemisches der Aromatisierungsprodukte **28b/29b** entnommen wurde. Durch Retro-Dien-Reaktion wurde aus **25** das selektiv an 5-OH methylierte Anthrachinon **47** und aus **28b/29b** das Gemisch der Naphthacenchinone **22/23** hergestellt, die im ¹H-NMR-Spektrum (90 MHz) keine Unterschiede mehr aufwiesen.

Die Behandlung des Acetals **18a** mit Protonensäuren führte auch unter milden Bedingungen nur zum Trihydroxynaphthacenchinon **21a**, das durch Methylierung mit Dimethylsulfat bei pH 10 in den leichter löslichen Monomethylether **21b** übergeführt wurde. Im IR-Spektrum zeigten beide Verbindungen stark verbreiterte Banden im Fingerprint-Bereich, was auf ein Tautomeriegleichgewicht des Naphthacenchinons hindeutete. Durch Acetylierung mit Acetanhydrid/Pyridin erhielt man in der Tat zwei chromatographisch unterscheidbare Substanzen **21c** und **21d**, deren Trennung jedoch nicht durchgeführt wurde. Im ¹H-NMR-Spektrum des Gemisches erschienen die Signale für die Acetoxygruppen an C-2 als getrennte Singulets der Intensität etwa 1:1. Um-acetalisierung von **18a** mit Aceton und katalytischen Mengen Bortrifluorid lieferte jedoch das gesuchte Keton **18d** in 68 proz. Ausbeute. Alle Versuche der weiteren Umwandlung durch Reaktion mit Ethynylmagnesiumbromid, Natriumcyanid oder Trimethylsilylcyanid scheiterten jedoch an der raschen und quantitativen Aromatisierung zu **21a**.

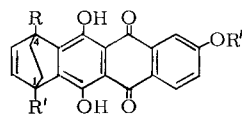


	R	R'	R''	R'''	R''''
18 a	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ O
b	H	H	H	H	OCH ₂ CH ₂ O
c	H	H	Ac	Ac	OCH ₂ CH ₂ O
d	H	H	H	CH ₃	O
e	H	H	H	H	O
19 a	H	OH	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ O
b	H	OCH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ O
20 a	OH	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ O
b	OCH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ O

	R	R'	R''	R'''
21 a	H	H	H	H
b	H	H	H	CH ₃
c	H	H	Ac	Ac
22	OCH ₃	H	H	CH ₃
23	H	OCH ₃	H	CH ₃

**21d****24****25**

	R	R'
26	H	OCH ₃
27	OCH ₃	H



	R	R'	R''
28 a	H	OCH ₃	H
b	H	OCH ₃	CH ₃
29 a	OCH ₃	H	H
b	OCH ₃	H	CH ₃

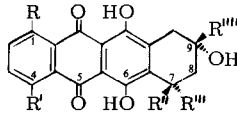
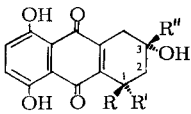
Butadien 13b als Dien-Komponente

Um auf dem eingeschlagenen Weg zum Ziel zu gelangen, mußte die funktionelle Gruppe an C-4 eine möglichst geringe Fluchtgruppenaktivität aufweisen. Diese Eigenschaften wurden von einem Magnesiumalkoholat erwartet, das sich bei der Behandlung des Alkohols **18e** mit überschüssigem Ethynylmagnesiumbromid bilden würde. Obwohl nur geringe Chancen in der Umacetalisierung des β -Hydroxyacetals **18b** mit Aceton zum β -Hydroxyketon **18e** gesehen wurden, schien uns die Synthese von **18e** einen Versuch wert. Dazu wurde Naphthazarin (**12a**) mit 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien (**13b**)¹³⁾ zu **14b** umgesetzt, das ohne weitere Reinigung zum Monosilylether **15b** gespalten wurde. Bei längerer Behandlung mit Säure wurde auch der zweite Trimethylsilylether zu **15c** gespalten (Gesamtausbeute 89%). Die partielle Acetalisierung zu **16b**, Oxidation zu **17b**, Dien-Reaktion mit **10** und nachfolgende Alkalibehandlung des Addukts lieferte **18b**

analog zu den entsprechenden Methoxyverbindungen. Die Bildung des Hydroxyketons **18e** konnte dann zwar dünn-schichtchromatographisch nachgewiesen werden, doch mißblangen alle Versuche zur Isolierung der labilen Substanz.

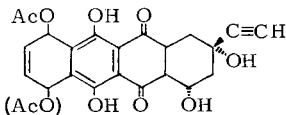
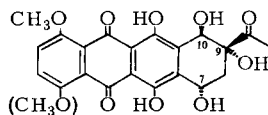
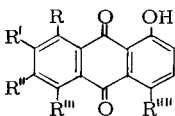
Selektive Umsetzung des Triketons **15c**

Zum Gelingen der geplanten Synthese mußte offenbar außer der geringen Fluchtgruppenaktivität der Substituenten an C-4 noch eine weitere Voraussetzung erfüllt sein. Die Umwandlung der Ketogruppe durch Reaktion mit metallorganischen Reagentien mußte *vor* der Aromatisierung zum substituierten Anthrachinon erfolgen. Die Erfahrungen bei der selektiven Monoacetalisierung zu **16b** ließen die Aussichten zur regioselectiven Umsetzung des Triketons **15c** mit Ethynylmagnesiumbromid günstig erscheinen. Nach einer Serie von Optimierungsversuchen lieferte die Reaktion von **15c** mit einem dreißigfachen Überschuß von Ethynylmagnesiumbromid (0°C, 5 min) in reproduzierbarer 65–70-proz. Ausbeute das Gemisch der diastereoisomeren Ethinylcarbinole **30/31**. Bei



	R	R'	R''
30	H	OH	C≡CH
31	OH	H	C≡CH
32	H	OH	COCH ₃
33	OH	H	COCH ₃

	R	R'	R''	R'''	R''''
34	H	H	H	OH	C≡CH
35	H	H	OH	H	COCH ₃
36	H	H	H	H	COCH ₃
37	OCH ₃	H	OH	H	COCH ₃
38	H	OCH ₃	OH	H	COCH ₃

**39****40****41–50**

	R	R'	R''	R'''	R''''
41	H	H	H	H	H
42	OCH ₃	H	H	H	H
43	H	OCH ₃	H	H	H
44	H	H	OCH ₃	H	H
45	H	H	H	OCH ₃	H
46	H	H	H	H	OH
47	H	H	H	OCH ₃	OH
48 a	H	OH	H	H	OH
b	H	OCH ₃	H	H	OH
49	H	C≡CH	H	H	OH
50	H	COCH ₃	H	H	OH

der Aufarbeitung der Grignard-Ansätze mußten saure Bedingungen sorgfältig vermieden werden, da sonst stets Aromatisierung zum substituierten Chinizarin **49** beobachtet wurde. Aus **49** konnte durch Wasseranlagerung das 6-Acetylchinizarin **50** in guten Ausbeuten hergestellt werden. Da das chromatographische Verhalten der *cis*- und *trans*-Diole **30/31** sehr ähnlich war, wurde die quecksilberkatalysierte Wasseranlagerung am Gemisch vorgenommen. Die Isomeren wurden auf der Stufe der Acetylverbindungen **32/33** chromatographisch getrennt. Die Gesamtausbeute an **32/33** betrug ausgehend von **15c** 50%, und das der natürlichen Konfiguration von Daunomycinon (**2**) entsprechende *cis*-Diol **32** war Hauptprodukt (**32/33** = 2.1:1)¹⁴. In der früher beschriebenen²⁾ Reihenfolge hatten wir das Gemisch **30/31** zur Angliederung des Ringes D mit 1-Acetoxy-1,3-butadien (**10**) umgesetzt. Nach Behandlung mit Natronlauge/Luft kristallisierte die Hauptmenge des tetracyclischen *cis*-konfigurierten Ethinylcarbinols **34** aus Aceton und konnte auf diese Weise durch Wasseranlagerung ohne chromatographische Reinigung in das gesuchte 4-Desmethoxydaunomycinon (**1**) übergeführt werden. Die Mutterlaugen wurden ebenfalls der quecksilberkatalysierten Wasseranlagerung unterworfen, und eine genaue Analyse des Produktgemisches ergab neben dem C-7-Epimeren **35** noch wechselnde Mengen der Desoxyverbindung **36**. Die Wasserabspaltung könnte aus dem durch thermische Isomerisierung gebildeten β -Hydroxyketon **39** heraus erfolgen. In der Tat wird die Nebenreaktion durch Verwendung des elektronenreicheren und deshalb schon bei Raumtemperatur zur Addition befähigten käuflichen 1-Methoxy-1,3-butadiens vermieden und **1** ausgehend von **32** in nahezu quantitativer Ausbeute gewonnen. Die analoge Reaktion mit **33** lieferte die an C-7 epimere Verbindung **35** mit pseudo-äquatorialer 7-OH-Gruppe, was durch eine Kopplungskonstante von $J = 9.7$ Hz für die *trans*-diaxialen Protonen 7a' und 8a bewiesen wurde. Der Vergleich der biologischen Wirksamkeit der Glycoside von **1** und **35** ist für die Untersuchung der Struktur-Wirkungsbeziehung von Bedeutung¹⁵).

Daunomycinon und die regioisomeren Analoga 3–5b

Am Beispiel der Verbindungen **28b/29b** hatten wir die Möglichkeit zur Einführung von Methoxygruppen in den Ring D durch Dien-Reaktion mit **24**, Oxidation und Retro-Dien-Reaktion aufgezeigt. Es galt nun zu prüfen, ob die funktionellen Gruppen im Ring A der Verbindung **32** die Bedingungen der Pyrolyse ohne Eliminierung überstehen würden. Chromatographisch einheitliches *cis*-Diol **32** wurde mit **24** umgesetzt (6 h, 70°C), das Gemisch wie üblich mit Natronlauge/Luft oxidiert und das Rohprodukt 30 min auf 140°C erhitzt. Zu unserer Überraschung verlief die Reaktion nur mit geringer Zersetzung, und die regioisomeren Produkte **2** und **3** konnten nach schichtchromatographischer Trennung in 17- bzw. 32proz. Ausbeute isoliert werden. Das in geringerer Menge anfallende synthetische (\pm)-Daunomycinon (**2**) erwies sich chromatographisch und in den IR-, UV- und ¹H-NMR-Spektren als identisch mit natürlichem Material. Außer den Verbindungen **2** und **3** wurde in 1proz. Ausbeute noch ein polares Nebenprodukt isoliert, bei dem es sich nach der Hochauflösung des Molekülpeaks im Massenspektrum und dem ¹H-NMR-Spektrum (270 MHz) um das an C-1 oder C-4 methoxylierte Triol **40** handelte. Die *trans*-Anordnung der vicinalen Hydroxygruppen an C-9 und C-10 wird durch die W-Kopplung von $J = 1.5$ Hz des 8e-H mit dem pseudo-äquatorialen 10e'-H belegt.

Die Verbindung **40** ist somit ein an C-13 oxidierter Vertreter aus der großen Gruppe von Anthracyclinen, die sich in der sterischen Anordnung der Substituenten des Ringes A vom β -Rhodomycinon ableiten¹⁶⁾. Die Lage der Methoxygruppe konnte noch nicht mit Sicherheit festgestellt werden. Hydroxylierungen in basischem Medium an C-7 bei ähnlichen Systemen hatten wir bereits früher¹⁷⁾ beobachtet, und weitere Untersuchungen dieser synthetisch interessanten Reaktion sind in Arbeit. Die erfolgreich verlaufene Retro-Dien-Reaktion zu **2** und **3** ermutigte dazu, auch das entsprechende tricyclische *trans*-Diol **33** für die Synthese des 7-Epidaunomycinons (**38**) und des 7-Epiisodaunomycinons (**37**) einzusetzen. Die Umsetzung von **33** mit 1-Methoxy-1,3-cyclohexadien (**24**) lieferte nach Luftoxidation ein Gemisch regioisomerer überbrückter Vorstufen, die chromatographisch getrennt und dann 30 min auf 140°C erhitzt wurden. Bei Vorversuchen in Glasröhrchen wurden jedoch stets beträchtliche Mengen der durch Wasserabspaltung gebildeten unpolaren Aromatisierungsprodukte gebildet. Um den Kontakt der Reaktionsschmelze mit der katalytisch wirkenden Glasoberfläche zu vermeiden, wurde die Pyrolyse in Stahlgefäßen durchgeführt. Die Aromatisierungsprodukte waren jetzt nur noch in Spuren dünnschichtchromatographisch nachzuweisen, und die Anthracycline **37** und **38** wurden in 28- bzw. 23-proz. Ausbeute isoliert¹⁸⁾.

Zur Synthese der isomeren Daunomycinone **4b** und **5b** wurde **32** mit dem Dien **13b** umgesetzt und die nach üblicher Alkalibehandlung gebildeten Phenole **4a** und **5a** schichtchromatographisch getrennt und mit Diazomethan zu **4b** und **5b** methyliert.

Vergleichende ¹H-NMR-Untersuchungen

Die ¹H-NMR-Spektren der Daunomycinon-Analoga **4b** und **5b**, die sich chromatographisch nicht mehr unterscheiden ließen, waren bis auf die Lage der chelierten Phenolprotonen deckungsgleich. Wir haben deshalb mit Hilfe von Modellverbindungen die Einflüsse der Substituenten der Ringe A und D auf die Lage der Phenolprotonen ermittelt.

Die Daten der Tab. 1 geben den Einfluß einer Methoxygruppe in unterschiedlicher Position auf die chemische Verschiebung der Phenolprotonen, bezogen auf 1-Hydroxy-9,10-anthrachinon (**41**) und 1,4-Dihydroxy-9,10-anthrachinon (**46**), wieder. Die Verbindungen **42** und **45** wurden durch selektive Methylierung aus 1,8-Dihydroxy-9,10-anthrachinon und 1,5-Dihydroxy-9,10-anthrachinon gewonnen. Die Methylether **43** und **44** waren durch Dien-Reaktion von Juglonacetat bzw. Juglon mit **13b** und nachfolgende Behandlung mit Natronlauge/Luft und Methylierung mit Diazomethan zugänglich¹⁹⁾. Die durch Methoxygruppen bei **42**–**45** hervorgerufenen Verschiebungen des OH-Signals in bezug auf **41** stimmen mit den Verschiebungen bei **47** und **48b** (Bezug **46**) trotz der zusätzlichen OH-Gruppe in **46** gut überein.

Tab. 1. Einfluß der chemischen Verschiebung einer Methoxygruppe im ¹H-NMR-Spektrum auf die Phenolsignale (CDCl₃, 90 MHz, δ in ppm) in **41** ($\delta = 12.55$) und **46** ($\delta = 12.83$)

	5-OCH ₃	6-OCH ₃	7-OCH ₃	8-OCH ₃
1-OH in 41	-0.13	+0.14	-0.06	+0.36
1-OH in 46	-0.04	+0.13		
4-OH	+0.34	-0.06		

Der alleinige Einfluß des Ringes A einschließlich aller Substituenten auf die chemische Verschiebung der Phenolprotonen konnte den Spektren des 4-Desmethoxydaunomycinons (**1**) und

der epimeren Verbindung **35** entnommen werden. Die Zuordnung der Phenolprotonen an C-6 und C-11 war durch die Kenntnis der $^1\text{H-NMR}$ -Daten des Daunomycinons (**2**), dessen Struktur durch Röntgenstrukturanalyse²⁰⁾ abgesichert war, und des 7-Epidaunomycinons (**38**) möglich, da zusätzlich aus Tab. 1 der verschiebende Einfluß der 4-Methoxygruppe auf 6-OH und 11-OH bekannt war. Die Verschiebungen betragen, bezogen auf die Signallage der Phenolprotonen des Chinizarins (**46**), für **1**: 6-OH $\delta = 13.57$ (+0.74 ppm); 11-OH $\delta = 13.27$ (+0.44 ppm) und für **35**: 6-OH 13.96 (+1.13 ppm); 11-OH 13.33 (+0.50 ppm).

In Tab. 2 sind nun die durch Addition der getrennt bestimmten Struktureinflüsse berechneten Werte den tatsächlich gemessenen gegenübergestellt. Durch die gute Übereinstimmung wird bestätigt, daß die als Voraussetzung angenommene Additivität der Einzeleinflüsse erfüllt wird (maximale Abweichung 0.09 ppm).

Tab. 2. Berechnete und gefundene Werte für die Phenolsignale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, δ in ppm)

	1	2	3	4b	5b	35	37	38
gefunden								
6-OH	13.57	14.00	13.57	13.71	13.52	13.96	13.90	14.37
11-OH	13.27	13.29	13.70	13.24	13.43	13.33	13.69	13.28
berechnet								
6-OH		13.91	13.53	13.70	13.51		13.92	14.30
11-OH		13.23	13.61	13.21	13.40		12.77	13.29

Die Konstitutionen der regioisomeren Verbindungen **4b** und **5b** konnten mit Hilfe der Daten der Tab. 2 zugeordnet werden. Die Methode ist darüber hinaus von besonderem Wert, weil die Lage der stets als scharfe Singulets erscheinenden Phenolprotonen auch mit kleineren NMR-Geräten genau vermessen werden kann und auch Aussagen über die sterische Anordnung der Substituenten des Ringes A möglich sind (s. Tab. 2).

Der eingeschlagene Weg zum Aufbau der tetracyclischen Anthracyclinone durch Addition verschiedener Diene an das gemeinsame Synthons **32** erfüllt zwar die Bedingungen einer konvergenten Synthese, verläuft aber mit geringer Regioselektivität. Zum Abschluß sei auf eine Möglichkeit zur Lenkung der Diels-Alder-Reaktion hingewiesen¹⁰⁾. Naphthazarinmonoacetat (**12b**) reagierte regioselektiv zu einem Primäraddukt, das durch Säurebehandlung und Acetalisierung analog zu **16b** in das stabile Ausgangsmaterial **16c** übergeführt wurde. Der zunächst an der Aromatisierung durch Acetalisierung gehinderte hydroaromatische Ring soll den zukünftigen Ring D des Anthracyclins bilden. Die weiteren Schritte zu **4b** sowie analoge Umsetzungen von **12b** mit **24** zu **2** sind geplant.

Wir danken Frau E. Brennecke und Frau I. Stövhase für die Durchführung der Elementaranalysen, Frau A. Meiners und Herrn Prof. Dr. W. A. König für die Messung der Massenspektren, Frau A. Dutkiewicz und Herrn H. Rose für die Messung der 270-MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektren, Dr. F. Arcamone für eine Probe Daunorubicin und der Bayer AG für Chemikalienspenden.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Apparat der Fa. Elektrothermal. — UV-Spektren (in Methanol): Zeiss Spektralphotometer DMR 10. — IR-Spektren: Perkin-Elmer-Gerät 297. — $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (Tetramethylsilan als innerer Standard): Bruker WH 270 (270 MHz) und Perkin-Elmer R 32 (90 MHz). Pseudo-axiale und pseudo-äquatoriale Protonen wurden als a' und e' bezeichnet. — Massenspektren: Varian-MAT-Geräte CH 7 (70 eV) und A 311 (Hochauflösung).

1,4,4a,9a-Tetrahydro-5,8-dihydroxy-1-methoxy-3-(trimethylsiloxy)-9,10-anthrachinon (14a): Die Lösung von 10.0 g (52.6 mmol) Naphthazarin (**12a**) und 12.5 g (72.6 mmol) 1-Methoxy-3-(trimethylsiloxy)-1,3-butadien (**13a**)²¹ in 175 ml Dichlormethan wurde 3 h bei 25°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei 20°C i. Vak. abgedampft und der gelbe kristalline Rückstand sofort zur nächsten Stufe umgesetzt, da das Produkt sich unter Rotfärbung an der Luft zersetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz): $\delta = 0.28$ [s; 9H, Si(CH₃)₃], 2.16 (ddd, $J_{\text{gem}} = 18$, $J_{4,4a} = 7$, $J_{2,4} = 1.8$ Hz; 1H, 4-H), 2.99 (s; 3H, OCH₃), 3.1–3.5 (m; 3H, 4-, 4a-, 9a-H), 4.16 (dd, $J = 6.5$, $J = 3.6$ Hz; 1H, 1-H), 5.18 (breites d, $J = 3.6$ Hz; 1H, 2-H), 7.18 (s; 2H, Aromaten-H), 11.40 und 11.98 (je s, 2H, 2 OH).

3,4,4a,9a-Tetrahydro-5,8-dihydroxy-4-methoxy-2,9,10(1H)-anthracentrion (15a): Man löste das Rohprodukt **14a** (s. oben) in 50 ml Tetrahydrofuran, versetzte mit 2 ml 0.1 N HCl, rührte 10 min bei 25°C und dampfte dann bei 40°C i. Vak. zur Trockene ein. Der Rückstand wurde in 30 ml Methanol aufgeschlämmt und abgesaugt. Ausb. 13.6 g (89%), Schmp. 155°C (Zers.).

IR (KBr): 1722 (C=O), 1631 cm^{-1} (C=O, cheliert). — UV: λ_{max} (lg ϵ) = 212 (4.17), 226 (4.18), 257 (3.96), 395 (3.89), 414 nm sh. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz): $\delta = 2.3$ –3.0 (m; 3H), 3.04 (s; 3H, OCH₃), 3.5–3.8 (m; 3H), 4.20 (mc; 1H, 4-H), 7.23 (s; 2H, Aromaten-H), 11.48 und 12.00 (je s; 2H, 2 OH).

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_6$ (290.3) Ber. C 62.07 H 4.86 Gef. C 62.09 H 4.85

3,4,4a,9a-Tetrahydro-5,8-dihydroxy-4-(trimethylsiloxy)-2,9,10(1H)-anthracentrion (15b): Die Lösung von 9.5 (0.05 mol) Naphthazarin (**12a**) und 16.0 g (0.07 mol) 1,3-Bis(trimethylsiloxy)-1,3-butadien (**13b**)¹³ in 200 ml Dichlormethan wurde 5 h gerührt und dann i. Vak. zur Trockene eingedampft. Weitere Behandlung wie unter **15a** beschrieben führte zu 15.9 g (91%) der Triketone **15b** mit Schmp. 178°C. Aus der Mutterlauge wurden nach Einengen und Aufschlännen in Ether zusätzlich 0.43 g (3%) des Ketols **15c** gewonnen (s. unten).

IR (KBr): 1722 (C=O), 1639 cm^{-1} (C=O, cheliert). — UV: λ_{max} (lg ϵ) = 224 (4.30), 259 (4.06), 394 nm (3.89). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz): $\delta = -0.26$ [s; 9H, Si(CH₃)₃], 2.30–2.85 (m; 3H), 3.40–3.80 (m; 3H), 4.64 (mc; 1H, 4-H), 7.22 (s; 2H, Aromaten-H), 11.55 und 12.01 (je s, 2H, 2 OH).

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{Si}$ (348.4) Ber. C 58.61 H 5.79 Gef. C 58.62 H 5.78

3,4,4a,9a-Tetrahydro-4,5,8-trihydroxy-2,9,10(1H)-anthracentrion (15c): Die Lösung von 7.00 g (20 mmol) Silylether **15b** in einem Gemisch aus 50 ml Dichlormethan, 10 ml Ether und 5 ml Methanol wurde mit 2 ml 0.2 N HCl versetzt. Nach 6 h bei 5°C hatten sich 2.56 g Ketol **15c** abgeschieden. Die Mutterlauge wurde mit 50 ml Ether versetzt, der Niederschlag abgesaugt, in 20 ml Dichlormethan aufgeschlämmt und erneut abgesaugt. Man erhielt zusätzlich 1.57 g **15c**, und aus der Mutterlauge konnten durch Einengen und Kristallisieren aus Ether 1.50 g Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden. Ausb. 4.13 g (95%), Schmp. 171°C (Zers.).

IR (KBr): 3350 (OH), 1713 (C=O), 1631 cm^{-1} (C=O, cheliert). — UV: λ_{max} (lg ϵ) = 223 (4.20), 270 (3.97), 393 nm (3.51). — $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$, 90 MHz): $\delta = 2.40$ –2.80 (m; 3H), 3.50–3.80 (m; 3H), 4.62 (mc; 1H, 4-H), 7.57 (s; 2H, Aromaten-H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_6$ (276.2) Ber. C 60.87 H 4.38 Gef. C 60.85 H 4.41

3,4,4a,9a-Tetrahydro-5,8-dihydroxy-4-methoxySpiro[anthracen-2(1H),2'-[1,3]dioxolan]-9,10-dion (16a): Die Lösung von 4.00 g (13.8 mmol) Keton **15a**, 1.00 g (16.1 mmol) Ethylenglycol und 50 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 100 ml Dichlormethan wurde 1 h am Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abgedampft, der kristalline Rückstand in 20 ml Methanol aufgeschlämmt und abgesaugt. Ausb. 3.42 g (74%), Schmp. 170°C (Zers.).

IR (KBr): 1639 cm⁻¹ (C=O, cheliert). — UV: λ_{max} (lg ε) = 210 (4.20), 229 (4.18), 258 (3.98), 396 (3.90), 414 nm sh. — ¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ = 1.6–2.6 (m; 4H, 2 CH₂), 3.22 (s; 3H, OCH₃), 3.2–3.5 (m; 2H, 4a-, 9a-H), 3.9 (m; 1H, 4-H), 4.03 (mc; 4H, OCH₂CH₂O), 7.22 (s; 2H, Aromaten-H), 11.91 und 12.00 (je s; 2H, 2 OH).

C₁₇H₁₈O₇ (334.3) Ber. C 61.07 H 5.43 Gef. C 61.10 H 5.39

3,4,4a,9a-Tetrahydro-4,5,8-trihydroxySpiro[anthracen-2(1H),2'-[1,3]dioxolan]-9,10-dion (16b): Die Lösung von 6.96 g (0.02 mol) Silylether **15b**, 3.0 g Ethylenglycol und 60 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 100 ml Dichlormethan wurde 3 h am Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abgedampft, der Rückstand in 30 ml Methanol aufgeschlämmt und abgesaugt. Ausb. 5.80 g (91%), Schmp. 155°C (Zers.).

IR (KBr): 3490 (OH), 1630 cm⁻¹ (C=O, cheliert). — UV: λ_{max} (lg ε) = 215 (4.36), 259 (3.94), 394 nm (3.68). — ¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ = 1.6–1.9 (m; 2H), 2.0–2.5 (m; 3H), 3.0–3.4 (m; 2H), 4.01 (mc; 4H, OCH₂CH₂O), 4.18 (mc; 1H, 4-H), 7.24 (s; 2H, Aromaten-H), 11.87 und 11.96 (je s; 2H, 2 OH).

C₁₆H₁₆O₇ (320.3) Ber. C 60.00 H 5.04 Gef. C 59.73 H 5.08

8-Acetoxy-3,4,4a,9a-tetrahydro-4,5-dihydroxySpiro[anthracen-2(1H),2'-[1,3]dioxolan]-9,10-dion (16c): Die Lösung von 300 mg (1.3 mmol) Naphthazarinmonoacetat (**12b**) und 1.0 g (4.4 mmol) Dien **13b**¹³⁾ in 5 ml Dichlormethan wurde 18 h stehengelassen, i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit einer Lösung von 0.1 ml 0.1 N HCl in 5 ml Tetrahydrofuran 10 min gerührt. Nach Eindampfen i. Vak. wurde der ölige Rückstand in 50 ml Dichlormethan aufgenommen und die Lösung mit 0.5 g Ethylenglycol und 5 mg *p*-Toluolsulfonsäure 3 h am Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus wenig Methanol kristallisiert. Ausb. 290 mg (62%), Schmp. 172–175°C (Zers.).

IR (KBr): 3475 (OH), 1759 (C=O, Ester), 1697 (C=O, Chinon), 1644 cm⁻¹ (Chinon, cheliert). — UV: λ_{max} (lg ε) = 227 (4.35), 244 sh, 360 nm (3.79). — ¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ = 1.60–2.45 (m; 4H), 2.35 (s; 3H, COCH₃), 3.08–3.45 (m; 2H), 3.90 (breit; 1H, 4-OH), 4.01 (m; 4H, OCH₂CH₂O), 4.18 (m; 1H, 4-H), 7.26 (s; 2H, Aromaten-H), 12.32 (s; 1H, 5-OH).

C₁₈H₁₈O₈ (362.3) Ber. C 59.67 H 5.01 Gef. C 59.61 H 5.03

3,4-Dihydro-5,8-dihydroxy-4-methoxySpiro[anthracen-2(1H),2'-[1,3]dioxolan]-9,10-dion (17a): Durch die Lösung von 3.24 g (10.2 mmol) Acetal **16a** in 150 ml 1 N NaOH wurde 10 min Luft geleitet. Dann wurde mit 5proz. Essigsäure angesäuert und der Niederschlag abgesaugt. Die Mutterlauge wurde mit 50 ml Dichlormethan extrahiert, der Niederschlag im Extrakt gelöst, dieser auf 10 ml eingengt und mit 25 ml Methanol versetzt. Es kristallisierten 2.74 g (81%) des Chinons **17a** mit Schmp. 124–126°C.

IR (KBr): 1623, 1575 cm⁻¹ (Chinon, cheliert). — UV: λ_{max} (lg ε) = 216 (4.59), 277 (3.95), 483 (3.84), 510 (3.86), 545 nm (3.61). — ¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz): ABX-Signal (δ_A = 2.10, δ_B = 2.28, δ_X = 4.70, J_{AB} = 14.4, J_{AX} = 5.5, J_{BX} = 4.0 Hz; 3H, 4-, 3-, 3'-H), AB-Signal (δ_A = 2.75, δ_B = 3.01, J = 19.3 Hz; 2H, 1-, 1'-H), 3.55 (s; 3H, OCH₃), 4.03 (m; 4H, OCH₂CH₂O), 7.18 (s; 2H, Aromaten-H), 12.37 und 12.54 (je s; 2H, 2 OH).

C₁₇H₁₆O₇ (332.3) Ber. C 61.45 H 4.85 Gef. C 61.25 H 4.80

3,4-Dihydro-4,5,8-trihydroxySpiro[anthracen-2(1H),2'-[1,3]dioxolan]-9,10-dion (17b): Aus 3.18 g (0.01 mol) **16b** wie vorstehend. Ausb. 2.71 g (86%), Schmp. 174°C. — IR (KBr): 3510 (OH),

1615 cm^{-1} (Chinon, cheliert). – UV: λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 219 (4.55), 281 (3.88), 470 (3.68), 510 (3.78) 547 nm (3.55). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz): δ = 2.18 (d, $J_{3,4}$ = 5.2 Hz; 2H, 3-, 3'-H), 2.85 (AB-Signal, J_{gem} = 18.0 Hz; 2H, 1-, 1'-H), 3.85 (d, $J_{4,4\text{-OH}}$ = 6.8 Hz; 1H, 4-OH), 4.06 (breites s; 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.15 (mc; 1H, 4-H), 7.18 (s; 2H, Aromaten-H), 12.40 und 12.47 (je s, 2H, 2OH).

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_7$ (318.3) Ber. C 60.38 H 4.43 Gef. C 59.94 H 4.43

3',4'-Dihydro-5',12'-dihydroxy-4'-methoxyspiro[1,3-dioxolan-2,2'(1'H)-naphthacen]-6',11'-dion (18a): 1.00 g (3 mmol) Acetalchinon **17a**, 0.84 g (7.5 mmol) 1-Acetoxy-1,3-butadien (**10**)⁷⁾ und 1 ml Toluol wurden 8 h bei 90°C gerührt und das Gemisch dann i. Vak. eingedampft. Die Lösung des Rückstands in 5 ml Methanol wurde innerhalb von 10 min zu 50 ml 0.25 N NaOH getropft, durch die ein kräftiger Luftstrom geleitet wurde. Nach 20 min wurde mit 5 N Essigsäure bis zur Rotfärbung angesäuert, mit 100 ml Dichlormethan extrahiert und die getrocknete (Na_2SO_4) Lösung i. Vak. bis zur Trockene eingedampft. Nach Filtrieren über 5 g Kieselgel (Dichlormethan/5% Ether) kristallisierte das hydrierte Naphthacenchinon **18a** aus wenig Methanol. Ausb. 0.69 g (60%), Schmp. 198–199°C.

IR (KBr): 1628, 1588 cm^{-1} (Chinon, cheliert). – UV: λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 229 sh, 251 (4.58), 255 sh, 285 (3.92), 337 (3.33), 458 sh, 483 (4.01), 513 nm (3.83). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz): ABX-Signal (δ_A = 2.18, δ_B = 2.38, δ_X = 4.85, J_{AB} = 14.2, J_{AX} = 5.2, J_{BX} = 3.5 Hz; 3H, 4', 3', 3'-H), AB-Signal (δ_A = 3.00, δ_B = 3.10, J = 18.0 Hz; 2H, 1', 1'-H), 3.53 (s; 3H, OCH_3), 4.05 (m; 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), gestörtes AA'BB'-Signal (Zentrum bei 8.03; 4H, Aromaten-H), 13.27 und 13.50 (je s; 2H, 2OH).

$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_7$ (382.4) Ber. C 65.97 H 4.75 Gef. C 65.88 H 4.76

3',4'-Dihydro-4',5',12'-trihydroxyspiro[1,3-dioxolan-2,2'(1'H)-naphthacen]-6',11'-dion (18b): Die Lösung von 500 mg (1.6 mmol) Acetalchinon **17b** und 600 mg 1-Acetoxy-1,3-butadien (**10**)⁷⁾ in 3 ml Toluol wurde 17 h bei 90°C gerührt und dann i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in 10 ml Dichlormethan/Methanol (1:1) aufgenommen, die Lösung mit 30 ml 1proz. Natronlauge versetzt und 20 min Luft durchgeleitet. Mit 10proz. Essigsäure wurde bis zur Rotfärbung angesäuert und der Niederschlag abgesaugt. Der Rückstand wurde mit 10 ml Dichlormethan ausgekocht und das Filtrat eingengt. Beim Versetzen mit 10 ml Methanol kristallisierten 420 mg (72%) **18b** mit Schmp. 228°C (Zers).

IR (KBr): 3520 (OH), 1623 und 1588 cm^{-1} (Chinon, cheliert). – UV: λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 225 (4.12), 240 (4.41), 288 (3.81), 482 (3.85), 512 nm (3.67). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): δ = 2.29 (d, $J_{3',4'}$ = 5.0 Hz; 2H, 3', 3'-H), 2.92 (d, J_{gem} = 18.5 Hz; 1H, 1'-H), 3.19 (d, J_{gem} = 18.5 Hz; 1H, 1'-H), 4.00 (d, $J_{4',\text{OH}}$ = 7.9; 1H, 4'-OH), 4.09 (m; 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.33 (dt, $J_{4',\text{OH}}$ = 7.9, $J_{3',4'}$ = 5.0 Hz; 1H, 4'-H), 7.81–7.86 (m; 2H, 8', 9'-H), 8.32–8.37 (m; 2H, 7', 10'-H), 13.36 und 13.72 (je s; 2H, 2OH).

4',5',12'-Triacetoxy-3',4'-dihydrospiro[1,3-dioxolan-2,2'(1'H)-naphthacen]-6',11'-dion (18c): 200 mg (0.54 mmol) des Acetals **18b** wurden in 5 ml Pyridin/Acetanhydrid (1:1) gelöst und das Lösungsmittel nach 2 h bei Raumtemp. i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand kristallisierte aus wenig Dichlormethan/Methanol. Ausb. 155 mg (58%), Schmp. 232°C.

IR (KBr): 1778 (C=O, arom. Acetat), 1737 (C=O, aliph. Acetat), 1677 cm^{-1} (Chinon). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz): δ = 2.10 (s; 3H, COCH_3), 2.24 (m; 2H, 3', 3'-H), 2.43 (s; 3H, COCH_3), 2.51 (s; 3H, COCH_3), 2.99 (AB-Signal, J_{gem} = 18.0 Hz; 2H, 1', 1'-H), 4.00 (mc; 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.34 (t, J = 5.2 Hz; 1H, 4'-H), 7.60–8.30 (gestörtes AA'BB'-Signal; 4H, Aromaten-H).

3,4-Dihydro-5,12-dihydroxy-4-methoxy-2,6,11(1H)-naphthacentrion (18d): Die Lösung von 200 mg (0.52 mmol) Acetal **18a** in 75 ml Aceton wurde mit 3 Tropfen BF_3 -Etherat versetzt. Nach 4 h wurden 100 ml Dichlormethan hinzugegeben, und sechsmal wurde mit je 100 ml Wasser ausge-

schüttelt. Die getrocknete (Na_2SO_4) Dichlormethan-Lösung wurde auf 5 ml eingengt und mit 5 ml Methanol versetzt. Es kristallisierten 120 mg (68%) Keton **18d**, Schmp. 150°C (Zers.).

IR (KBr): 1722 (C=O), 1626 und 1590 cm^{-1} (Chinon, cheliert). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 90 MHz): δ = ABX-Signal ($\delta_{\text{A}} = 2.60$, $\delta_{\text{B}} = 3.07$, $\delta_{\text{X}} = 5.29$, $J_{\text{AB}} = 17.1$, $J_{\text{AX}} = 3.3$, $J_{\text{BX}} = 2.7$ Hz; 3H, 4-, 3-, 3'-H) 3.38 (s; 3H, OCH_3), AB-Signal ($\delta_{\text{A}} = 3.50$, $\delta_{\text{B}} = 3.56$, $J_{\text{gem}} = 22.7$ Hz; 2H, 1-, 1'-H), gestörtes AA'BB'-Signal (Zentrum bei 8.08; 4H, Aromaten-H), 13.16 und 13.41 (je s; 2H, 2 OH).

$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_6$ (338.3) Ber. C 67.45 H 4.17 Gef. C 66.93 H 3.96

3',4'-Dihydro-5',12'-dihydroxy-4',8'-dimethoxy- (**19b**) und 3',4'-Dihydro-5',12'-dihydroxy-4',9'-dimethoxyspiro[1,3-dioxolan-2,2'(1'H)-naphthacen]-6',11'-dion (**20b**): Die Lösung von 100 mg (0.3 mmol) des Acetals **17a** und 1.0 g Butadien **13b**²¹) in 3 ml Dichlormethan wurde 24 h stehengelassen, mit 5 ml Methanol versetzt und in 30 ml 1 proz. Natronlauge gegossen. Dann wurde 10 min Luft durchgeleitet, mit 6 N HCl angesäuert und der Niederschlag abgesaugt. Zur Methylierung wurde der Niederschlag mit überschüssigem Diazomethan in Ether behandelt und das Lösungsmittel nach 15 min abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Petrolether gewaschen und war chromatographisch einheitlich.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz): δ = ABX-Signal [$\delta_{\text{A}} = 2.18$ (3'-H), $\delta_{\text{B}} = 2.38$ (3'-H), $\delta_{\text{X}} = 4.85$ (4'-H), $J_{\text{AB}} = 14.2$, $J_{\text{AX}} = 5.2$, $J_{\text{BX}} = 3.5$ Hz], AB-Signal [$\delta_{\text{A}} = 3.00$ (1'-H), $\delta_{\text{B}} = 3.10$ (1'-H), $J_{\text{AB}} = 18$ Hz], 3.55 (s; 3H, OCH_3), 4.00 (s; 3H, OCH_3), 4.05 (m; 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 7.26, 8.24 (je m, je 1H), 12.23, 13.42, 13.45, 13.62 (je s; je 0.5H, phenol. OH).

6,8,11-Trihydroxy-5,12-naphthacenchinon (**21a**): Die Lösung von 100 mg (0.23 mmol) Acetal **18a** in 10 ml Aceton wurde mit 50 mg *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach 2 h wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft und der Rückstand aus wenig Methanol kristallisiert. Ausb. quantitativ; Schmp. über 370°C .

IR (KBr): 3400 (OH), 1580 cm^{-1} (Chinon, cheliert). — UV: λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 224 (4.16), 249 (4.51), 272 (4.59), 301 sh, 435 sh, 455 (4.09), 480 (4.26), 512 nm (4.18).

6,11-Dihydroxy-8-methoxy-5,12-naphthacenchinon (**21b**): Die Lösung von 100 mg (0.33 mmol) Phenol **21a** in 3.3 ml 0.1 N NaOH wurde tropfenweise mit 0.41 g (3.3 mmol) Dimethylsulfat versetzt. Der pH-Wert der Lösung wurde durch Zugabe von 0.1 N NaOH etwa bei 10 gehalten. Nach 2 h wurde mit Salzsäure angesäuert, der Niederschlag abgesaugt und aus Chloroform/Methanol umkristallisiert. Ausb. 65 mg (61%), Schmp. $284\text{--}286^\circ\text{C}$.

IR (KBr): 1585 cm^{-1} (Chinon, cheliert). — UV: λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 216 (4.14), 250 (4.41), 271 (4.61), 300 sh, 425 sh, 455 (4.06), 480 (4.23), 514 nm (4.15). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz): δ = 4.01 (s; 3H, OCH_3), 7.35–8.55 (m; 7H, Aromaten-H), 15.09 und 15.22 (s; 2H, OH).

$\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{O}_5$ (320.3) Ber. C 71.25 H 3.78 Gef. C 71.26 H 4.00

6,8,11-Triacetoxy-5,12-naphthacenchinon (**21c**) und 2,6,11-Triacetoxy-5,12-naphthacenchinon (**21d**): Die Lösung von 100 mg Phenol **21a** in 5 ml Acetanhydrid/Pyridin (1:1) wurde nach 24 h mit Eis/HCl behandelt. Der gelbe Niederschlag wurde abgesaugt und aus Dichlormethan/Methanol umkristallisiert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz): δ = 2.32 (s; 3H, COCH_3), 2.35 (s; 3H; COCH_3), 2.62 (s; 12H, COCH_3), 7.2–8.4 (m; 14H, Aromaten-H).

1,4-Dihydro-5,8-dihydroxy-1-methoxy-1,4-ethano-9,10-anthrachinon (**25**): Die Lösung von 1.90 g (10 mmol) Naphthazarin (**12a**) und 2.1 g (15 mmol) 80 proz. 1-Methoxy-1,3-cyclohexadien (**24**)¹²) in 25 ml Dichlormethan wurde 24 h unter Rückfluß gekocht und das Primäraddukt durch Versetzen mit 30 ml Petrolether und Abkühlen auf 10°C ausgefällt, Ausb. 2.65 g, Schmp. 168°C (Lit.²²) 166°C). Zur Oxidation wurde das Primäraddukt in einer Lösung von 2.0 g NaOH in 75 ml Wasser

gelöst und 1 h unter starkem Rühren Luft durchgeleitet. Beim Ansäuern mit Salzsäure fielen 2.25 g (78%) des chromatographisch einheitlichen Produkts **25** aus. Schmp. 170°C (Lit.²²⁾ 169°C).

IR (KBr): 1600, 1563 cm^{-1} (Chinon, cheliert). – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 217 (4.48), 284 (3.85), 492 sh, 520 (3.87), 560 nm (3.66). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz): δ = 1.4–1.9 (m; 4H, CH_2CH_2), 3.72 (s; 3H, OCH_3), ABX-Signal (δ_{X} = 4.53, δ_{A} = 6.43, δ_{B} = 6.67, J_{AB} = 7.3, J_{AX} = 6.3, J_{BX} = 1.5 Hz; 3H, Vinyl-H, 4-H), 7.13 (s; 2H, Aromaten-H), 12.59 und 13.06 (je s; 2H, 2 OH).

1,4,6a,9,10,10a-Hexahydro-5,12-dihydroxy-1,10-dimethoxy-1,4-ethano-6,8,11(7H)-naphthacentrion (26) und *1,4,6a,9,10,10a-Hexahydro-5,12-dihydroxy-4,10-dimethoxy-1,4-ethano-6,8,11(7H)-naphthacentrion (27)*: Die Lösung von 1.00 g (3.35 mmol) **25** und 2.00 g Butadien **13a**²¹ in 10 ml Dichlormethan wurde 9 h bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abgedampft, der Rückstand in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 0.2 ml 0.1 N HCl 10 min hydrolysiert. Das Tetrahydrofuran wurde i. Vak. abgedampft und der Rückstand aus 10 ml Methanol kristallisiert. Ausb. 740 mg (55%), Schmp. ab 120°C (Zers.).

IR (KBr): 1725 und 1632 cm^{-1} (C=O). – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 228 sh, 243 (4.32), 267 (3.74), 295 sh, 402 (3.97), 420 nm sh. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 90 MHz): δ = 1.4–1.9 m (4H, CH_2CH_2), 2.2–2.9 (m; 3H), 3.00 (s; 3H, OCH_3), 3.4–3.8 (m; 3H), 3.77 (breites s; 3H, OCH_3), 4.20 (mc; 1H, 10-H), 4.58 (mc; 1H, 1- oder 4-H), 6.4–6.8 (m; 2H, Vinyl-H), 11.72 (s; 0.5H, OH), 12.27 (s; 1H, OH), 12.87 (s; 0.5H, OH).

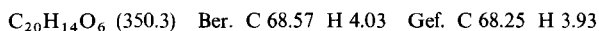
1,4-Dihydro-5,8,12-trihydroxy-1-methoxy-1,4-ethano-6,11-naphthacenchinon (28a) und *1,4-Dihydro-5,8,12-trihydroxy-4-methoxy-1,4-ethano-6,11-naphthacenchinon (29a)*: 316 mg (1 mmol) des Gemisches **26/27** wurden unter Luftzutritt in 10 ml 1 N NaOH gelöst. Nach 1 h wurde angesäuert und der Niederschlag abgesaugt. Ausb. 206 mg (73%), Schmp. ab 200°C (Zers.). – IR (KBr): 3240 (OH), 1620, 1585 cm^{-1} (Chinon, cheliert).

1,4-Dihydro-5,12-dihydroxy-1,8-dimethoxy-1,4-ethano-6,11-naphthacenchinon (28b) und *1,4-Dihydro-5,12-dihydroxy-4,8-dimethoxy-1,4-ethano-6,11-naphthacenchinon (29b)*: 100 mg des Phenolgemisches **28a/29a** wurden in 3 ml 0.1 N NaOH gelöst und bei pH 10 mit 500 mg Dimethylsulfat methyliert. Beim Ansäuern mit Salzsäure erhielt man einen roten Niederschlag, der im DC (Dichlormethan) bei zweifacher Entwicklung zwei etwa gleich intensive Flecken zeigte. Ausb. 80 mg (78%), Schmp. 173°C (Zers.).

IR (KBr): 1623, 1588 cm^{-1} (Chinon, cheliert). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 90 MHz): δ = 1.4–2.0 (m; 4H, CH_2CH_2), 3.78 (s; 3H, OCH_3), 3.96 (s; 3H, OCH_3), ABX-Signal (δ_{X} = 4.59, δ_{A} = 6.50, δ_{B} = 6.72, J_{AB} = 8.1, J_{AX} = 6.0, J_{BX} = 1.8 Hz; Allyl- und Vinyl-H), 7.18 (breites dd, $J_{9,10}$ = 8.6, $J_{7,9}$ = 2.6 Hz; 1H, 9-H), 7.65 (breites d, $J_{7,9}$ = 2.6 Hz; 1H, 7-H), 8.14 (zwei d, $J_{9,10}$ = 8.6 Hz; 1H, 10-H), 13.09, 13.29, 13.79 und 13.98 (je s; je 0.5H; OH).

6,11-Dihydroxy-1,9-dimethoxy-5,12-naphthacenchinon (22) und *6,11-Dihydroxy-1,8-dimethoxy-5,12-naphthacenchinon (23)*: 50 mg (0.13 mmol) Gemisch **28b/29b** wurden 4 h auf 180°C erhitzt. Dann wurde aus Dichlormethan/Methanol kristallisiert. Die Verbindungen **22/23** waren chromatographisch nicht mehr zu unterscheiden. Ausb. 30 mg (65%), Schmp. 236–238°C.

IR 1582 cm^{-1} (Chinon, cheliert). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz): δ = 4.00 (s; 3H, OCH_3), 4.08 (s; 3H, OCH_3), 7.2–8.4 (m; 6H, Aromaten-H), 15.32 und 15.98 (je s; je 1H, 2 OH).



3t-Ethynyl-1,2,3,4-tetrahydro-1r,3c,5,8-tetrahydroxy-9,10-anthrachinon (30) und *3c-Ethynyl-1,2,3,4-tetrahydro-1r,3t,5,8-tetrahydroxy-9,10-anthrachinon (31)*: Eine Lösung von Ethylmagnesiumbromid (bereitet aus 7.2 g (0.3 mol) Magnesium und 34.0 g (0.3 mol) Ethylbromid) in 80 ml Tetrahydrofuran wurde innerhalb von 20 min zu einer bei 0°C gesättigten Lösung von Acetylen (durch Kühlen auf –78°C gereinigt) in 500 ml Tetrahydrofuran gegeben. Während der Zugabe und noch 10 min danach wurde weiter Acetylen eingeleitet. Dann wurde während 1 min eine auf 0°C gekühlte

Lösung von 2.76 g (10 mmol) Ketol **15c** in 100 ml Tetrahydrofuran eingerührt. Nach 10 min wurde die gelbe Lösung unter starkem Rühren auf 500 ml eiskalte 0.2proz. Natronlauge gegossen, nach 10 min mit 200 ml Dichlormethan versetzt und dann mit verd. Essigsäure bis zur Rotfärbung angesäuert. Die organische Phase wurde noch zweimal mit je 400 ml Wasser gewaschen, dann i. Vak. bei 30°C auf 10 ml eingengt und in 250 ml 0.5proz. Natronlauge aufgenommen. Man leitete 10 min unter Rühren Luft durch die Lösung und säuerte dann in der Kälte mit verd. Salzsäure an. Nach Stehenlassen über Nacht konnten 2.20 g Rohprodukt abgesaugt werden. Aus der Mutterlauge wurden durch Extraktion mit Dichlormethan weitere 0.10 g gewonnen. Ausb. 2.30 g Rohprodukt (77%). Eine Probe wurde zur Analyse aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 207°C (Zers.).

IR (KBr): 3520 (OH), 3390 (OH), 3262 (C≡CH), 1606 cm⁻¹ (Chinon, cheliert). — UV: λ_{max} (lg ε) = 214 (4.52), 280 (3.86), 475 (3.73), 509 (3.80), 545 nm (3.61).

3t-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-1r,3c,5,8-tetrahydroxy-9,10-anthrachinon (32): Die Lösung von 920 mg des Rohprodukts **30/31** (s. oben) in 100 ml Aceton wurde mit einer Lösung von 2.5 g HgO in 100 ml 7proz. Schwefelsäure versetzt und 5 min bei 60°C gerührt. Man goß auf 200 ml eiskalte 1 N HCl und extrahierte viermal mit je 50 ml Dichlormethan. Die organische Phase wurde noch dreimal mit je 100 ml 0.1 N HCl gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde auf drei Dickschichtplatten getrennt (Kieselgel 60, 2 mm; Dichlormethan/Ether = 9:1, viermal entwickelt). Aus der oberen Zone wurden 437 mg (34.3%, bezogen auf **15c**) des *cis*-Diols **32** mit Schmp. 181°C isoliert.

IR (KBr): 3490 (OH), 1703 (C=O), 1607 cm⁻¹ (Chinon, cheliert). — UV: λ_{max} (lg ε) = 213 (4.53), 281 (3.91), 474 (3.73), 510 (3.80), 540 nm (3.24). — ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz): δ = 2.10 (dd, J_{gem} = 14.7, J_{1e',2a} = 4.9 Hz; 1H, 2a-H), 2.30 (dt, J_{gem} = 14.7, J_{2e',4e'} = 2.0, J_{1e',2e} = 1.8 Hz, 1H, 2e-H), 2.41 (s; 3H, COCH₃), 2.83 (dd, J_{gem} = 19.5, J_{1e',4a'} = 1.2 Hz; 1H, 4a'-H), 3.04 (dd, J_{gem} = 19.5, J_{2e',4e'} = 2.0 Hz; 1H, 4e'-H), 3.78 (breites s; 1H, 1-OH), 4.48 (breites s; 1H, 3-OH), 5.18 (ddd nach Austausch mit CD₃OD, J_{1e',2a} = 4.9, J_{1e',2e} = 1.8, J_{1e',4a'} = 1.2 Hz; 1H, 1e'-H), 7.24 (s; 2H, Aromaten-H), 12.49 und 12.53 (je s; 2H, 2 OH).

3c-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-1r,3t,5,8-tetrahydroxy-9,10-anthrachinon (33): Aus der unteren Zone der Schichtchromatographie (s. oben) wurden 208 mg (16.3%) des *trans*-Diols **33** mit Schmp. 198°C (Zers.) isoliert.

IR (KBr): 3500, 3370 (OH), 1706 (C=O), 1600 cm⁻¹ (Chinon, cheliert). UV: λ_{max} (lg ε) = 215 (4.63), 282 (3.95), 474 (3.84), 509 (3.92), 545 nm (3.71). — ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz): δ = 2.08 (breites dd, J_{gem} = 12.7, J_{1a',2a} = 9.8 Hz; 1H, 2a-H), 2.27 (ddd, J_{gem} = 12.7, J_{1a',2e} = 6.7, J_{2e',4e'} = 2.5 Hz; 1H, 2e-H), 2.38 (s; 3H, COCH₃), 2.77 (breites d, J_{gem} = 18.8 Hz; 1H, 4a'-H), 2.94 (dd, J_{gem} = 18.8, J_{2e',4e'} = 2.5 Hz; 1H, 4e'-H), 3.93 (s; 1H, 3-OH), 4.15 (d, J_{1a',OH} = 2.0 Hz; 1H, 1-OH), 5.26 (mc, 1H, 1a'-H), 7.25 (s; 2H, Aromaten-H), 12.48 und 12.49 (je s; 2H, 2 OH).

C₁₆H₁₄O₇ (318.4) Ber. C 60.38 H 4.43 **32** Gef. C 60.22 H 4.24 **33** Gef. C 60.23 H 4.41

(±)-*4-Desmethoxydaunomycinon (1)*: Die Lösung von 100 mg (0.31 mmol) *cis*-Diol **32** in 2 ml Dichlormethan wurde mit 0.5 ml 1-Methoxy-1,3-butadien (käuflich) versetzt und 7 h bei 40°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abgedampft, der Rückstand in 3 ml Methanol aufgenommen und die Lösung mit 50 ml 1proz. Natronlauge versetzt. Man leitete 10 min Luft durch die Lösung und säuerte dann mit verd. Salzsäure an. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit wenig Methanol nachgespült. Ausb. 112 mg (97%), Schmp. 186°C (Lit.¹⁵⁾ 184–185°C).

IR (KBr): 3420 (OH), 1712 (C=O), 1623, 1588 cm⁻¹ (Chinon, cheliert). — UV: λ_{max} (lg ε) = 203 (4.42), 219 sh, 249 (4.59), 286 (3.96), 328 sh, 481 (4.01), 514 (3.83), 567 nm sh. — ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz): siehe Lit.²⁾. — MS (120°C): m/e = 368 (17%, M⁺), 350 (6, M – H₂O), 348 (10), 332 (100, M – 2 H₂O), 317 (48).

C₂₀H₁₆O₇ (368.4) Ber. C 65.22 H 4.38 Gef. C 65.12 H 4.51

(±)-4-Desmethoxy-7-epidaunomycinon (35): 100 mg (0.31 mmol) des *trans*-Diols **33** wurden wie vorstehend mit 1-Methoxy-1,3-butadien umgesetzt. Ausb. 109 mg (95%), Schmp. 205°C.

IR (KBr): 3535 (OH), 1705 (C=O), 1626, 1589 cm^{-1} (Chinon, cheliert). — UV: λ_{max} (lg ϵ) = 205 (4.41), 255 (4.61), 288 (3.89), 328 (3.36), 480 (4.00), 512 (3.85), 560 nm sh. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): δ = 2.19 (dd, J_{gem} = 12.7, $J_{7a',8a}$ = 9.7 Hz; 1 H, 8a-H), 2.35 (ddd, J_{gem} = 12.7, $J_{7a',8e}$ = 6.5, $J_{8e,10e'}$ = 2.5 Hz; 1 H, 8e-H), 2.41 (s; 3 H, COCH_3), 2.95 (dd, J_{gem} = 17.8, $J_{8e,10e'}$ = 2.5 Hz; 1 H, 10e'-H), 3.11 (dd, J_{gem} = 17.8, $J_{7a',10a'}$ = 1.2 Hz; 1 H, 10a'-H), 3.91 (s; 1 H, OH), 4.31 (s; 1 H, OH), 5.41 (breites t, $\nu_{1/2}$ = 21 Hz; 1 H, 7a'-H), 7.86 (m; 2 H, 2-, 3-H), 8.36 (m; 2 H, 1-, 4-H), 13.33 (s; 1 H, 11-OH), 13.96 (s; 1 H, 6-OH).

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_7$ (368.4) Ber. C 65.22 H 4.38 Gef. C 65.25 H 4.26

9t-Ethynyl-7,8,9,10-tetrahydro-6,7r,9c,11-tetrahydroxy-5,12-naphacenchinon (34): Im folgenden wird ein Ansatz beschrieben, in dem für die Charakterisierung ausreichende Mengen der Produkte **34** und **36** isoliert werden konnten. Die Lösung von 500 mg des Gemisches der Ethynylcarbinole **30/31** (s. oben) und 2.00 g 1-Acetoxy-1,3-butadien (**10**)⁷⁾ in 2 ml Toluol wurde 7 h bei 80°C gerührt. Nach Aufarbeitung wie bei **1** beschrieben (s. oben) wurde der Niederschlag aus 5 ml Aceton umkristallisiert. Ausb. an *cis*-Diol **34** 60 mg (8%, bezogen auf **15c**); Schmp. 256°C (Zers.).

IR (KBr): 3310 (OH), 3290 (C≡CH), 1622, 1586 cm^{-1} (Chinon, cheliert). — UV: λ_{max} (lg ϵ) = 215 (4.13), 249 (4.46), 286 (3.84), 481 (3.85), 514 nm (3.65). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): δ = 2.31 (dd, J_{gem} = 14.5, $J_{7e',8a}$ = 5.3 Hz; 1 H, 8a-H), 2.53 (s; 1 H, C≡CH), 2.65 (ddd, J_{gem} = 14.5, $J_{7e',8e}$ = 3.0, $J_{8e,10e'}$ = 1.8 Hz; 1 H, 8e-H), 3.05 (d, J_{gem} = 18.7 Hz; 1 H, 10a'-H), 3.51 (dd, J_{gem} = 18.7, $J_{8e,10e'}$ = 1.8 Hz; 1 H, 10e'-H), 3.65 (breites s; 1 H, OH), 4.07 (breites s; 1 H, OH), 5.31 (breites t, J = 4 Hz; 1 H, 7e'-H), 7.82–7.88 (m; 2 H, 2-, 3-H), 8.33–8.39 (m; 2 H, 1-, 4-H), 13.36 (s; 1 H, 11-OH), 13.68 (s; 1 H, 6-OH).

$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_6$ (350.3) Ber. C 72.73 H 3.05 Gef. C 72.66 H 3.30

7-Deshydroxy-4-desmethoxydaunomycinon (36): Die Mutterlauge nach der Abtrennung einer reinen Fraktion des Ethynylcarbinols **34** (s. oben) wurde mit Aceton auf 20 ml verdünnt und mit einer 60°C heißen Lösung von 0.5 g HgO in einer Mischung aus 0.8 ml konz. Schwefelsäure, 20 ml Wasser und 20 ml Aceton versetzt. Nach 10 min bei 60°C wurde fünfmal mit je 30 ml Ether extrahiert und die über Na_2SO_4 getrocknete Lösung i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde schichtchromatographisch aufgetrennt (2 mm Kieselgel 60, Dichlormethan/Ether = 9:1, vierfache Entwicklung). Aus der am wenigsten polaren Fraktion wurden 85 mg (11%, bezogen auf **15c**) **36** mit Schmp. 216–218°C (Lit.¹¹⁾ 193–195°C; Lit.²³⁾ 210–212°C), aus der mittleren Fraktion 50 mg **1** und aus der polarsten Fraktion 79 mg *trans*-Diol **35** isoliert. Die bei der Extraktion mit Ether zurückgebliebene Suspension (Hg-Komplex) wurde mit 10 ml 6N HCl und 50 ml Dichlormethan stark gerührt. Die organische Phase enthielt hauptsächlich das *cis*-Diol **1**. Man erhielt nach chromatographischer Trennung zusätzlich 42 mg **1** (Gesamtausb., bezogen auf **15c**, 12%) und 7 mg (Gesamtausb., bezogen auf **15c**, 11%) *trans*-Diol **35**.

IR (KBr): 3460 (OH), 1708 (C=O), 1622, 1589 cm^{-1} (Chinon, cheliert). — UV: λ_{max} (lg ϵ) = 202 (4.43), 252 (4.55), 288 (3.88), 456 sh, 479 (3.93), 513 nm (3.77). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): δ = 1.89–2.11 (m; 2 H, 8-, 8'-H), 2.42 (s; 3 H, COCH_3), 2.80–3.19 (m; 4 H, 7-, 7', 10-, 10'-H), 3.85 (s; 1 H, 9-OH), 7.78–7.88 (m; 2 H, 2-, 3-H), 8.28–8.37 (m; 2 H, 1-, 4-H), 13.41 (s; 2 H, 2 OH).

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_6$ (352.4) Ber. C 68.18 H 4.58 Gef. C 67.99 H 4.56

(±)-Daunomycinon (2): 100 mg (0.31 mmol) *cis*-Diol **32** und 1.0 g (10 mmol) 1-Methoxy-1,3-cyclohexadien (**24**)¹²⁾ wurden 6 h bei 70°C gerührt. Nach Einengen i. Vak. wurde der Rückstand in 4 ml Dichlormethan/Methanol (1:1) aufgenommen, die Lösung mit 50 ml 0.8proz. Natronlauge versetzt und 1 h unter Durchleiten von Luft gerührt. Dann wurde mit verd. Salzsäure angesäuert, mit Dichlormethan extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abge-

dampft. Der Rückstand (130 mg) wurde 30 min auf 140°C erhitzt und dann schichtchromatographisch (3 Platten, 1 mm Kieselgel, Dichlormethan/Ether = 8:2, vierfache Entwicklung) getrennt. Aus der mittleren Fraktion wurden 17.3 mg (17%) **2** isoliert, die chromatographisch mit natürlichem Daunomycinon übereinstimmen. Schmp. 280°C (Zers.).

IR (KBr): 3460 (OH), 1710 (C=O), 1618, 1581 cm^{-1} (Chinon, cheliert). – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 215 (4.47), 231 (4.54), 249 (4.39), 285 (3.93), 470 (4.04), 490 (4.05), 529 nm (3.80). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): Wegen der Schwerlöslichkeit konnten nur die größeren Signale genau vermessen werden (0.5 mg/0.7 ml CDCl_3). Die übrigen Signale waren im Rahmen der Meßgenauigkeit (± 0.03 ppm) bei gleicher Lage wie bei der leichter löslichen Verbindung **3**. $\delta = 2.43$ (s; COCH_3), 4.11 (s; OCH_3), 13.29 (s; 11-OH), 14.00 (s; 6-OH). – MS (200°C): $m/e = 399$ (21%, M + 1), 398 (97, M⁺), 380 (13, M – H₂O), 362 (28, M – 2 H₂O), 355 (21), 344 (15), 339 (22), 338 (32), 337 (100), 323 (10), 322 (12), 319 (14), 310 (17), 309 (70), 284 (11), 217 (39).

(±)-*Isodaunomycinon* (**3**): Aus der am wenigsten polaren Fraktion der Chromatographie (s. oben) wurden 33.5 mg (32%) **3** mit Schmp. 237°C (Zers.) isoliert.

IR (KBr): 3500, 3420 (OH), 1718 (C=O), 1620, 1588 cm^{-1} (Chinon, cheliert). – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 215 sh, 233 (4.54), 249 (4.37), 285 (3.91), 472 (4.06), 491 (4.06), 528 nm (3.81). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): $\delta = 2.19$ (dd, $J_{\text{gem}} = 14.1$, $J_{7e',8a} = 5.0$ Hz; 1 H, 8a-H), 2.36 (dt, $J_{\text{gem}} = 14.1$, $J_{8e,10e'} = 2.2$, $J_{7e',8e} = 2.0$ Hz; 1 H, 8e-H), 2.43 (s; 3 H, COCH_3), 2.96 (d, $J_{\text{gem}} = 18.5$ Hz; 1 H, 10a'-H), 3.21 (dd, $J_{\text{gem}} = 18.5$, $J_{8e,10e'} = 2.2$ Hz; 1 H, 10e'-H), 3.80 (d, $J_{7e,\text{OH}} = 5.8$ Hz; 1 H, 7-OH), 4.10 (s; 3 H, OCH_3), 4.58 (s; 1 H, 9-OH), 5.31 (dt, $J_{7e',\text{OH}} = 5.8$, $J_{7e',8a} = 5.0$, $J_{7e',8e} = 2$ Hz; 1 H, 7e'-H), 7.40 (breites d, $J_{2,3} = 8$ Hz; 1 H, 2-H), 7.79 (t, $J_{2,3} = J_{3,4} = 8.0$ Hz; 1 H, 3-H), 8.04 (dd, $J_{3,4} = 8.0$, $J_{2,4} = 1.2$ Hz; 1 H, 4-H), 13.57 (s; 1 H, 6-OH), 13.70 (s; 1 H, 11-OH). – MS (180°C): $m/e = 399$ (20%, M + 1), 398 (82, M⁺), 380 (13, M – H₂O), 362 (36, M – 2 H₂O), 344 (18), 339 (22), 338 (30), 337 (100), 323 (19), 322 (17), 320 (11), 319 (12), 310 (13), 309 (41), 302 (10), 301 (13), 217 (35).

10-cis-Hydroxydaunomycinon oder *10-cis-Hydroxy-isodaunomycinon* (**40**) = *9t-Acetyl-7,8,9,10-tetrahydro-6,7r,9c,10t,11-pentahydroxy-1-(oder 4-)methoxy-5,12-naphthacenchinon*: Aus der polaren Fraktion der Chromatographie (s. oben) wurden 1.5 mg (1%) des Triols **40** mit Schmp. 252°C (Zers.) gewonnen.

IR (KBr): 3430 (OH), 1718 (C=O), 1622, 1589 cm^{-1} (Chinon, cheliert). – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 229 (4.52), 246 (4.24), 283 (3.99), 487 (3.92), 524 nm (3.67). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) (Bezifferung als 1-Methoxyverbindung): $\delta = 2.33$ (dt, $J_{\text{gem}} = 14.7$, $J_{7e,8e} = 1.6$, $J_{8e,10e'} = 1.5$ Hz; 1 H, 8e-H), 2.50 (s; 3 H, COCH_3), 2.63 (dd, $J_{\text{gem}} = 14.7$, $J_{7e',8a} = 4.9$ Hz; 1 H, 8a-H), 3.32 (breit, 1 H, OH), 3.73 (breit, 1 H, OH), 4.10 (s; 3 H, OCH_3), 4.51 (breites s; 1 H, 9-OH), 5.08 (d, $J_{8e,10e'} = 1.5$ Hz; 1 H, 10e'-H), 5.35 (dd, $J_{7e',8a} = 4.9$, $J_{7e',8c} = 1.6$ Hz; 1 H, 7e'-H), 7.41 (dd, $J_{2,3} = 8.4$, $J_{2,4} = 1.2$ Hz; 1 H, 2-H), 7.80 (dd, $J_{2,3} = 8.4$, $J_{3,4} = 7.6$ Hz; 1 H, 3-H), 8.01 (dd, $J_{3,4} = 7.6$, $J_{2,4} = 1.2$ Hz; 1 H, 4-H), 13.33 (s; 1 H, OH), 13.82 (s; 1 H, OH). – MS (220°C): $m/e = 415$ (4%, M + 1), 414 (17, M⁺), 396 (31, M – H₂O), 378 (16, M – 2 H₂O), 362 (13), 354 (22), 353 (100), 337 (13), 336 (18), 329 (15), 328 (71), 326 (14), 325 (61), 318 (13), 313 (15), 312 (12), 311 (53), 310 (51), 307 (13), 297 (12), 285 (14), 283 (11).

$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_9$ Ber. 414.0951 Gef. 414.0971 (MS)

(±)-*7-Epiisodaunomycinon* (**37**): 80 mg (0.25 mmol) *trans*-Diol **33** wurden mit Dien **24** (s. unter I) umgesetzt und das Produktgemisch nach der Luftoxidation schichtchromatographisch aufgetrennt (1 mm Kieselgel, Dichlormethan/Ether = 8:2, fünffache Entwicklung). Die Zwischenprodukte (38 mg Öl obere Fraktion, 35 mg untere Fraktion) wurden ohne weitere Charakterisierung (Stereoisomerengemische) einzeln in kleinen Edelstahl(V2A)-Schalen 30 min auf 140°C erhitzt. Die Pyrolyseprodukte wurden aus Dichlormethan/Petrolether umkristallisiert. Man erhielt 28 mg (28%) **37** und 23 mg (23%) **38**. Die Zuordnung konnte durch DC-Vergleich mit 7-Epidauno-

mycinon getroffen werden, das aus natürlichem Daunomycinon durch Epimerisierung mit Tri-fluoressigsäure zugänglich war¹⁴). Das weniger polare Produkt erwies sich als **37** mit Schmp. 140°C.

IR (KBr): 3450 (OH), 1712 (C=O), 1620, 1588 cm⁻¹ (Chinon, cheliert). – UV: λ_{\max} (lg ϵ) = 216 (4.43), 232 (4.53), 250 (4.42), 288 (3.96), 489 (4.02), 524 nm (3.84). – ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz): δ = 2.17 (dd, $J_{\text{gem}} = 12.7$, $J_{7a',8a} = 9.7$ Hz; 1H, 8a-H), 2.34 (ddd, $J_{\text{gem}} = 12.7$, $J_{7a',8e} = 6.7$, $J_{8e,10e'} = 2.4$ Hz; 1H, 8a-H), 2.41 (s; 3H, COCH₃), 2.95 (dd, $J_{\text{gem}} = 17.9$, $J_{8e,10e'} = 2.4$ Hz; 1H, 10e'-H), 3.10 (dd, $J_{\text{gem}} = 17.9$, $J_{7a',10a'} = 1.4$ Hz; 1H, 10a'-H), 3.94 (s; 1H, 9-OH), 4.10 (s; 3H, OCH₃), 4.30 (s; 1H, 7-OH), 5.39 (breites t; 1H, 7a'-H), 7.39 (breites d, $J_{2,3} = 8.0$ Hz; 1H, 2-H), 7.78 (t, $J_{2,3} = J_{3,4} = 8.0$ Hz; 1H, 3-H), 8.02 (dd, $J_{3,4} = 8.0$, $J_{2,4} = 1.2$ Hz; 1H, 4-H), 13.69 (s; 1H, 11-OH), 13.90 (s; 1H, 6-OH). – MS (155°C): $m/e = 398$ (9%, M⁺), 380 (18, M – H₂O), 362 (9, M – 2 H₂O), 344 (17), 339 (31), 338 (39), 337 (100), 323 (11), 322 (21), 321 (16), 320 (12), 310 (17), 309 (66), 291 (12), 217 (51).

(±)-7-Epidaunomycinon (**38**): Das polarere Produkt **38** (s. unter **37**) war identisch mit 7-Epidaunomycinon und hatte den Schmp. 269°C (Zers.).

IR (KBr): 3520, 3490 (OH), 1698 (C=O), 1618, 1586 cm⁻¹ (Chinon, cheliert). – UV: λ_{\max} (lg ϵ) = 217 (4.43), 232 (4.53), 250 (4.43), 290 (3.92), 466 (4.06), 496 (4.06), 530 nm (3.79). – ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz): Übereinstimmend mit dem Spektrum von **37** bis auf die Signale bei $\delta = 3.89$ (s; 1H, 9-OH), 4.39 (breites s; 1H, 7-OH), 13.28 (s; 1H, 11-OH), 14.37 (s; 1H, 6-OH). – MS (180°C): $m/e = 399$ (4%, M + 1), 398 (15, M⁺), 362 (M – 2 H₂O), 339 (13), 338 (43), 337 (100), 310 (21), 309 (50), 217 (28).

(±)-4-Desmethoxy-3-methoxydaunomycinon (**5b**): Die Lösung von 100 mg (0.31 mmol) des *cis*-Diols **32** und 1.0 g Dien **13b**¹³) in 5 ml Dichlormethan wurde 16 h stehengelassen, mit 5 ml Methanol und 0.1 ml 0.1 N HCl versetzt, 10 min gerührt, mit 50 ml 0.5 N NaOH versetzt und 10 min unter Luftdurchleiten gerührt. Nach Ansäuern mit verd. Salzsäure wurde der Niederschlag abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert (60 mg, 50%). Zur Bestimmung des Isomerenverhältnisses wurden 10 mg des schwerlöslichen Isomeregemisches **4a/5a** mit Diazomethan methyliert. Aus dem Integral für die Signale der Phenolgruppen im ¹H-NMR-Spektrum wurde ein Verhältnis von etwa 1:1 ermittelt. 10 mg **4a/5a** wurden schichtchromatographisch (1 mm Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 94:6, vierfache Entwicklung) getrennt und separat mit Diazomethan an der nicht chelierten Phenolgruppe methyliert (Ether/Methanol 9:1). Aus dem polareren Phenol **5a** wurden 4 mg des Methyl ethers **5b** mit Schmp. 165°C gewonnen.

IR (KBr): 3440 (OH), 1710 (C=O), 1623, 1586 (Chinon, cheliert). – UV: λ_{\max} (lg ϵ) = 224 (4.53), 269 (4.50), 470 (3.99), 513 nm (3.79). – ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz): δ = 2.19 (dd, $J_{\text{gem}} = 14.5$, $J_{7e',8a} = 4.9$ Hz; 1H, 8a-H), 2.36 (dt, $J_{\text{gem}} = 14.5$, $J_{8e,10e'} = 2.0$, $J_{7e',8e} = 1.8$ Hz; 1H, 8e-H), 2.43 (s; 3H, COCH₃), 2.95 (d, $J_{\text{gem}} = 18.7$ Hz; 1H, 10a'-H), 3.20 (dd, $J_{\text{gem}} = 18.7$, $J_{8e,10e'} = 2.0$ Hz; 1H, 10e'-H), 3.80 (breit, 1H, 7-OH), 4.01 (s; 3H, OCH₃), 4.55 (breit, 1H, 9-OH), 5.31 (dd, $J_{7e',8a} = 4.9$, $J_{7e',8e} = 1.8$ Hz; 1H, 7e'-H), 7.31 (dd, $J_{1,2} = 8.8$, $J_{2,4} = 2.6$ Hz; 1H, 2-H), 7.76 (d; $J_{2,4} = 2.6$ Hz; 1H, 4-H), 8.27 (d, $J_{1,2} = 8.8$ Hz; 1H, 1-H), 13.43 (s; 1H, 11-OH), 13.52 (s; 1H, 6-OH). – MS (195°C): $m/e = 399$ (22%, M + 1), 398 (95, M⁺), 380 (11, M – H₂O), 362 (26, M – 2 H₂O), 339 (17), 338 (30), 337 (100), 323 (21), 321 (12), 310 (16), 309 (69), 284 (13), 217 (46).

(±)-4-Desmethoxy-2-methoxydaunomycinon (**4b**): Das weniger polare Phenol **4a** (s. unter **5b**) lieferte nach Methylierung mit Diazomethan 4 mg **4b** mit Schmp. 170°C.

IR (KBr): 3400 (OH), 1712 (C=O), 1623, 1588 (Chinon, cheliert). – UV: λ_{\max} (lg ϵ) = 229 (4.45), 269 (4.52), 470 (4.01), 513 nm (3.79). – ¹H-NMR (CDCl₃; 270 MHz): Übereinstimmend mit dem Spektrum von **5b** außer $\delta = 3.76$ (breit, 1H, 7-OH), 7.33 (dd, $J_{3,4} = 8.7$, $J_{1,3} = 2.6$ Hz; 1H, 3-H), 7.76 (d, $J_{1,3} = 2.6$ Hz; 1H, 1-H), 8.26 (d, $J_{3,4} = 8.7$ Hz; 1H, 4-H), 13.24 (s; 1H, 11-OH), 13.71 (s; 1H, 6-OH). – MS (185°C): $m/e = 399$ (22%, M + 1), 398 (98, M⁺), 380 (12, M – H₂O), 363

(17), 362 (72, M - 2 H₂O), 347 (16), 339 (20), 338 (28), 337 (100), 321 (12), 320 (24), 319 (21), 310 (16), 309 (66), 291 (12), 217 (51).

C₂₁H₁₈O₈ Ber. 398.1002; **2**: Gef. 398.1008; **3**: Gef. 398.1022; **4b**: Gef. 398.0996; **5b**: Gef. 398.1000; **37**: 398.0992; **38**: 398.1004 (MS).

1-Hydroxy-8-methoxy-9,10-anthrachinon (42): Schmp. 199 °C (Lit.²⁴) 196–197 °C). – ¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ = 4.07 (s; 3H, OCH₃), 7.10–8.05 (m; 6H, Aromaten-H), 12.91 (s; 1H, OH).

1-Hydroxy-5-methoxy-9,10-anthrachinon (45): Schmp. 186 °C (Lit.²⁴) 181–183 °C). – ¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ = 4.04 (s; 3H, OCH₃), 7.18–8.05 (m; 6H, Aromaten-H), 12.42 (s; 1H, OH).

1-Hydroxy-6-methoxy-9,10-anthrachinon (44): 100 mg Juglon und 0.5 g Dien **13b** wurden in 5 ml Dichlormethan 5 h stehengelassen. Dann wurde i. Vak. eingedampft und mit 2 ml Methanol und 0.1 ml 0.1 N HCl versetzt. Nach 10 min wurde erneut eingedampft und der Rückstand in 20 ml 0.1 N NaOH unter Luftdurchleiten 20 min gerührt. Die Lösung wurde mit verd. Salzsäure angesäuert, mit Ether extrahiert und mit überschüssigem Diazomethan versetzt. Nach 20 min wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft und der Rückstand aus Methanol kristallisiert. Ausb. 95 mg (65%), Schmp. 165 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ = 3.98 (s; 3H, OCH₃), 7.26 (dd, *J*_{7,8} = 8.5, *J*_{5,7} = 2.7 Hz; 1H, 7-H), 7.28 (dd, *J*_{2,3} = 7.4, *J*_{2,4} = 1.5 Hz; 1H, 2-H), 7.62 (t, *J*_{2,3} = *J*_{3,4} = 7.5 Hz; 1H, 3-H), 7.71 (d, *J*_{5,7} = 2.7 Hz; 1H, 5-H), 7.82 (dd, *J*_{3,4} = 7.5, *J*_{2,4} = 1.5 Hz; 1H, 4-H), 8.25 (d, *J*_{7,8} = 8.5 Hz; 1H, 8-H), 12.69 (s; 1H, OH).

1-Hydroxy-7- (bzw. 6-)methoxy-9,10-anthrachinon (43 und 44) (3:2): In einem analogen Ansatz wurden 120 mg Juglon-acetat umgesetzt (s. unter **44**). Die Isomeren konnten chromatographisch nicht getrennt werden. Die Analyse des ¹H-NMR-Spektrum ergab ein 3:2-Gemisch der Verbindungen **43/44**.

¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ = 3.97 (s; 3H, OCH₃), 7.20–8.27 (m; 6H, Aromaten-H), 12.49 (s; 0.6H, OH), 12.69 (s; 0.4H, OH).

1,4-Dihydroxy-5-methoxy-9,10-anthrachinon (47): 250 mg (0.84 mmol) der überbrückten Verbindung **25** wurden 4 h auf 160 °C erhitzt und das orangefarbene Produkt aus Dichlormethan/Petroläther umkristallisiert. Ausb. 140 mg (62%), Schmp. 247–249 °C.

IR (KBr): 1641, 1591 cm⁻¹ (Chinon, cheliert). – UV: λ_{max} (lg ε) = 228 (4.66), 249 (4.21), 265 sh, 280 sh, 381 sh, 373 (4.01), 482 sh, 522 nm sh. – ¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ = 4.05 (s; 3H, OCH₃), 7.26 (s; 2H, 2-, 3-H), 7.35 (dd, *J*_{6,7} = 8.1, *J*_{6,8} = 1.5 Hz; 1H, 6-H), 7.73 (dd, *J*_{6,7} = 8.1, *J*_{7,8} = 7.7 Hz; 1H, 7-H), 7.98 (dd, *J*_{7,8} = 7.7, *J*_{6,8} = 1.5 Hz; 1H, 8-H), 12.79 (s; 1H, 1-OH), 13.17 (s; 1H, 4-OH).

1,4-Dihydroxy-6-methoxy-9,10-anthrachinon (48b): Durch die Lösung von 500 mg (1.44 mmol) Siloxyketon **15b** in 50 ml 1 proz. Natronlauge wurde 10 min Luft geleitet. Nach Ansäuern mit Salzsäure wurde das Trihydroxyanthrachinon **48a** abgesaugt und getrocknet (350 mg, 95%). Es wurde in 30 ml Ether/Dichlormethan (1:1) suspendiert und mit überschüssigem Diazomethan (in Ether) behandelt. Nach 20 min wurde i. Vak. auf 5 ml eingeeengt und der Methylether **48b** mit Petroläther ausgefällt. Ausb. 355 mg (92%), Schmp. 216 °C.

IR (KBr): 1627, 1580 cm⁻¹ (Chinon, cheliert). – UV: λ_{max} (lg ε) = 221 (4.50), 268 (4.47), 462 (3.99), 473 (3.98), 508 nm sh. – ¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ = 3.99 (s; 3H, OCH₃), 7.26 (s; 2H, 2-, 3-H), 7.28 (dd, *J*_{7,8} = 8.6, *J*_{5,7} = 2.8 Hz; 1H, 7-H), 7.73 (d, *J*_{5,7} = 2.8 Hz; 1H, 5-H), 8.25 (d, *J*_{7,8} = 8.6 Hz; 1H, 8-H), 12.77 (s; 1H, 4-OH), 12.96 (s; 1H, 1-OH).

C₁₅H₁₀O₅ (270.2) Ber. C 66.67 H 3.73 Gef. C 66.52 H 3.52

6-Ethynyl-1,4-dihydroxy-9,10-anthrachinon (49): Die Lösung von 200 mg des Gemisches der Ethincarbinole **30/31** in 2 ml Dichlormethan und 50 ml Methanol wurde unter Zusatz von 5 ml

konz. Salzsäure 2 h unter Rückfluß gekocht. Dann wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand über eine kurze Kieselgelsäule (Dichlormethan) filtriert. Das Eluat wurde auf 2 ml eingengt und das Produkt durch Zusatz von 5 ml Methanol kristallisiert. Ausb. 85 mg (37%, bezogen auf **15c**), Schmp. 216 °C.

IR (KBr): 3280 (C≡CH), 2115 (C=C), 1629, 1590 cm⁻¹ (Chinon, cheliert). — UV: λ_{max} (lg ε) = 221 (4.42), 265 (4.49), 280 sh, 328 (3.41), 484 (3.91), 515 nm (3.69). — ¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ = 3.38 (s; 1H, C≡CH), 7.30 (s; 2H, 2-, 3-H), 7.88 (dd, J_{7,8} = 8.2, J_{5,7} = 1.8 Hz; 1H, 7-H), 8.82 (d, J_{7,8} = 8.2 Hz; 1H, 8-H), 8.91 (d, J_{5,7} = 1.8 Hz; 1H, 5-H), 12.78 (s; 1H, OH), 12.83 (s; 1H, OH).

C₁₆H₈O₄ (264.2) Ber. C 72.73 H 3.05 Gef. C 72.66 H 3.30

6-Acetyl-1,4-dihydroxy-9,10-anthrachinon (**50**): 50 mg (0.2 mmol) des Acetylens **49** wurden wie unter **32/33** beschrieben umgesetzt und das Rohprodukt aus Dichlormethan/Methanol umkristallisiert. Ausb. 43 mg (81%), Schmp. 218 °C.

IR (KBr): 1703 (C=O), 1631, 1599 cm⁻¹ (Chinon, cheliert). — UV: λ_{max} (lg ε) = 214 (4.07), 255 (4.20), 269 sh, 320 sh, 488 (3.53), 570 nm (2.94). — ¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ = 2.75 (s; 3H, COCH₃), 7.34 (s; 2H, 2-, 3-H), 8.42 (m; 2H, 7-, 8-H), 8.85 (m; 1H, 5-H), 12.81 und 12.82 (je s; je 1H, 2 OH).

C₁₆H₁₀O₅ (282.3) Ber. C 68.09 H 3.57 Gef. C 67.95 H 3.44

Literatur

- ¹) VII. Mittel.: K. Krohn, H.-H. Ostermeyer und K. Tolkiehn, Chem. Ber. **112**, 2640 (1979).
- ²) K. Krohn und K. Tolkiehn, Tetrahedron Lett. **1978**, 4023.
- ³) A. S. Kende, Y. Tsay und J. E. Mills, J. Am. Chem. Soc. **98**, 1967 (1976).
- ⁴) R. B. Garland, J. R. Palmer, J. A. Schulz, P. B. Sollman und R. Pappo, Tetrahedron Lett. **1978**, 3669.
- ⁵) W. W. Lee, A. P. Martinez, T. H. Smith und D. W. Henry, J. Org. Chem. **41**, 2296 (1976).
- ⁶) T. R. Kelly, R. N. Goerner jr., J. W. Gillard und B. K. Prazak, Tetrahedron Lett. **1976**, 3869.
- ⁷) H. J. Hagemeyer und D. C. Hull, Ind. Eng. Chem. **41**, 2920 (1949).
- ⁸) F. Fariña und J. C. Vega, Tetrahedron Lett. **1972**, 1655.
- ⁹) C. M. Wong, R. Schwenk, D. Popien und T.-L. Ho, Can. J. Chem. **51**, 466 (1973).
- ¹⁰) T. R. Kelly, J. W. Gillard, R. N. Goerner jr. und J. M. Lyding, J. Am. Chem. Soc. **99**, 5513 (1977).
- ¹¹) T. R. Kelly und W.-G. Tsang, Tetrahedron Lett. **1978**, 4457.
- ¹²) A. J. Birch und K. P. Dastur, J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1973**, 1650.
- ¹³) T. Ibuka, Y. Mori und Y. Inubushi, Tetrahedron Lett. **1976**, 3169.
- ¹⁴) Die Epimerisierung an C-7 ist durch Behandlung mit Trifluoressigsäure möglich. Siehe Lit. ³) und A. S. Kende, D. P. Curran, Y. Tsay und J. E. Mills, Tetrahedron Lett. **1977**, 3537.
- ¹⁵) Erste Versuche deuten auf eine geringe Wirksamkeit der aus den C-7-Epimeren bereiteten Glycoside mit Daunosamin hin. F. Arcamone, L. Bernardi, P. Giardino, B. Patelli, A. di Marco, A. M. Casazza, G. Pratesi und P. Reggiani, Cancer Treatment Reports **60**, 829 (1976).
- ¹⁶) H. Brockmann, H. Brockmann jr. und J. Niemeyer, Tetrahedron Lett. **1968**, 4719.
- ¹⁷) K. Krohn und M. Radeloff, Chem. Ber. **111**, 3823 (1978).
- ¹⁸) Verbindung **38** war identisch mit dem durch Epimerisierung an C-7 aus natürlichem Daunomycinon zugänglichen 7-Epidaunomycinon.
- ¹⁹) R. K. Boeckman jr., T. M. Dolak und K. O. Culos, J. Am. Chem. Soc. **100**, 7098 (1978).
- ²⁰) S. Neidle und G. Taylor, Biochim. Biophys. Acta **479**, 450 (1977).
- ²¹) S. Danishefski und T. Kitahara, J. Am. Chem. Soc. **96**, 7808 (1974).
- ²²) T. R. Kelly, R. N. Goerner jr. und J. W. Gillard, Tetrahedron Lett. **1976**, 3873.
- ²³) J. R. Wiseman, N. I. French, R. K. Hallmark und K. G. Chiong, Tetrahedron Lett. **1978**, 3765.
- ²⁴) Bayer AG (Erf. K. Klemm und G. Gehrke) D. B. P. 1178441 (24. Sept. 1964) [Chem. Abstr. **61**, P16027 f (1964)].