

Synthetische Anthracyclinone, XIII¹⁾

Regioselektive Synthese von Digitopurpon und Islandicin durch kombinierte Diels-Alder- und Marschalk-Reaktion

Klaus Tolkiehn und Karsten Krohn*

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

Eingegangen am 27. Juli 1979

Die regioselektive Diels-Alder-Reaktion des Diens **2** mit Naphthazarinmonoethylether (**1b**), gefolgt von der Hydroxymethylierung des Primäraddukts **3b** mit Formaldehyd, lieferte das 1,4-Ethanoanthrachinon **5b**. Etherspaltung, Retrodien-Reaktion und Reduktion führten zum Digitopurpon (**7e**). Ausgehend von **4** wurde Islandicin (**8e**) durch eine ähnliche Reaktionsfolge bereitet. Beide Naturstoffe (**7e** und **8e**) waren frei von Isomeren.

Synthetic Anthracyclines, XIII¹⁾

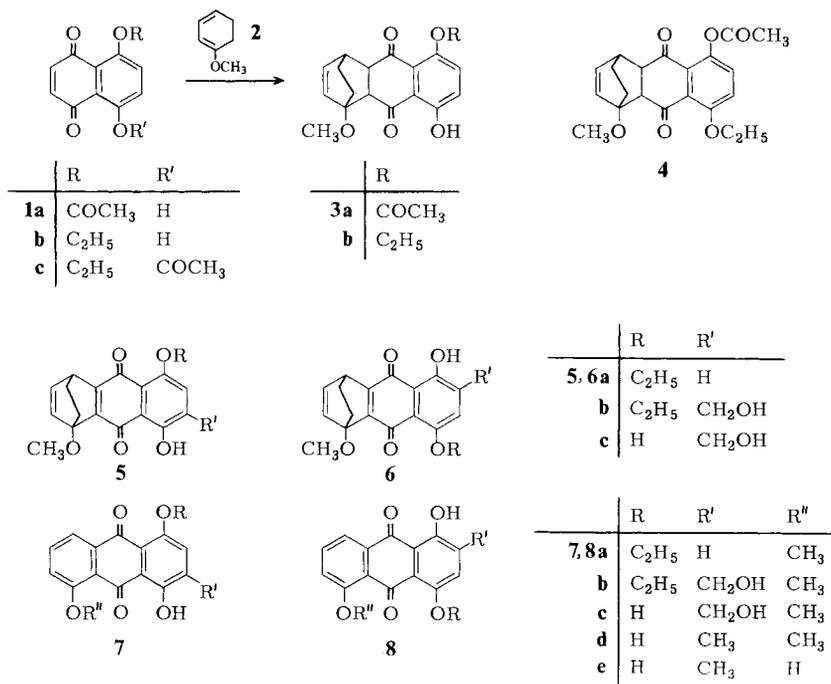
Regioselective Synthesis of Digitopurpone and Islandicin by a Combined Diels-Alder and Marschalk Reaction

The 1,4-ethanoanthraquinone **5b** was obtained by regioselective Diels-Alder reaction of the diene **2** with naphthazarin monoethyl ether (**1b**) followed by hydroxymethylation of the adduct **3b**. Cleavage of the ether, retrodiene reaction, and reduction gave digitopurpone (**7e**). Islandicin (**8e**) was prepared by a similar sequence starting from **4**. Both natural products were free of isomers.

In einer vorangegangenen Mitteilung²⁾ hatten wir am Beispiel der Synthese des 4-Desoxy- β_1 -rhodomycinons die Möglichkeit der intramolekularen Marschalk-Reaktion³⁾ für die Synthese von Anthracyclinen aufgezeigt. Für die Synthese der Naturstoffe vom Typ der Rhodomycinone mußte jedoch noch das Problem der regioselektiven Einführung der Hydroxygruppe an C-4 gelöst werden. Durch die Kombination einer regioselektiven Diels-Alder-Reaktion mit einer ebenfalls selektiven Marschalk-Alkylierung wurde jetzt eine einfache Lösung für dieses Problem gefunden⁴⁾. Es kam für die Synthese der an C-4 hydroxylierten Rhodomycinone nur darauf an, ein Trihydroxyanthrachinon mit dem Substitutionsmuster des Digitopurpons (**7e**) herzustellen, da eine Verlängerung der Seitenkette nach einem früher²⁾ mitgeteilten Verfahren zu der gewünschten Vorstufe führt.

Für die regioselektive Dien-Reaktion von alkoxy-substituierten Dienen mit partiell verestertem Naphthazarin oder Juglon waren in der Literatur Beispiele bekannt^{5–7)}. In unserem Fall mußte wegen der folgenden Reaktionen in stark basischem Medium jedoch ein partiell veretheretes Naphthazarin benutzt werden; aus Gründen der Löslichkeit hatten sich die Ethylether am besten bewährt. Der basenempfindliche Monoethylether **1b** konnte durch milde Verseifung (Zweiphasen-System aus Natriumhydrogencarbonat-Lösung/Ether, Dichlormethan) von 5-Acetoxy-8-ethoxy-1,4-naphthochinon

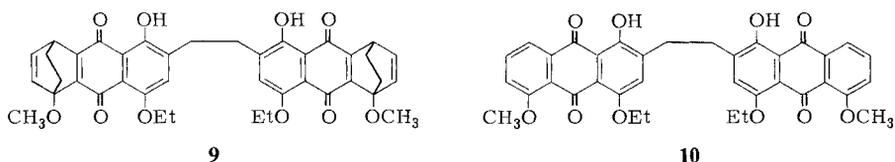
(1c) in guter Ausbeute hergestellt werden. 1c war aus dem Monoacetat 1a durch Veretherung mit Ethyliodid/Silberoxid leicht zugänglich (98%). Die Diels-Alder-Reaktion von 1b mit 1-Methoxy-1,3-cyclohexadien (2)⁸⁾ lieferte ausschließlich das Addukt 3b. Als Leukoform eines substituierten Naphthazarins konnte 3b in *ortho*-Stellung zur freien OH-Gruppe mit Formaldehyd in 88proz. Ausbeute zur Hydroxymethylverbindung 5b alkyliert werden. Das überbrückte Zwischenprodukt 5b ließ sich durch Retrodien-Reaktion in das an C-3 hydroxymethylierte Anthrachinon 7b umwandeln, das nach Aktivierung der Benzylstellung (Chlorierung oder Tosylierung) für die geplante Rhodomycinonsynthese eingesetzt werden kann. Das entsprechende nicht alkylierte partiell geschützte Anthrachinon 7a erhielt man analog durch Erhitzen (150°C, 20 min) der überbrückten Vorstufe 5a.



Die selektive Spaltung des Ethylethers von 5b zu 5c gelang unter besonders milden Bedingungen (Ether/Salzsäure, 20°C, 10 min). Beim Erhitzen des Rohprodukts gelangte man zum Anthrachinon 7c, aus dem durch Reduktion mit Dithionit der Digitopurpon-5-methylether (7d) hergestellt wurde. Der Monomethylether 7d stellt ebenfalls einen vielseitigen Ausgangsstoff für Anthracyclinonsynthesen dar, weil er die Möglichkeit bietet, verschiedene Substituenten an C-2 durch erneute Marschalk-Alkylierung einzuführen⁹⁾. Die Spaltung des Methylethers mit 65proz. Schwefelsäure lieferte schließlich quantitativ Digitopurpon (7e).

In einer ähnlichen Reaktionsfolge gelangten wir auch zum Islandicin (8e). Die regio-selektive Addition des Diens 2 an Naphthazarinmonoacetat (1a) lieferte das Addukt 3a, das sich mit Silberoxid/Ethyliodid quantitativ zu 4 verethern ließ. Die Vertau-

schung der Ethylgruppe war damit erreicht und die Alkylierung von **4** mit Formaldehyd konnte unter den gleichen Bedingungen durchgeführt werden wie bei **3b**, da das Acetat im alkalischen Medium rasch verseifte. Die Verwendung höherer Konzentrationen an Kaliumhydroxid sowie längere Reaktionszeit führte zu einem Folgeprodukt der Alkylierung, das bei einem Ansatz als Hauptprodukt hergestellt wurde. Es handelt sich dabei um das Dimere **9**, das durch intramolekulare Redoxreaktion bei der Kupplung der Leukoform von **6b** entstanden sein muß. Durch Erhitzen auf 150°C wurde **9** in das Anthrachinondimere **10** übergeführt, das im Massenspektrum den erwarteten Molekülpeak bei $m/e = 622$ zeigte.



Analog zu den bei **5b** beschriebenen Reaktionen konnte die Hydroxymethylverbindung **6b** zum Endprodukt Islandicin (**8e**) in 65proz. Gesamtausbeute umgesetzt werden (6 Stufen, ausgehend von **1a**). Das nicht alkylierte Monohydroxyanthrachinon **8a** wurde durch Retrodien-Reaktion aus **6a** bereitet, das bei der Verseifung und Luftoxidation des Acetats **4** entstand.

Ausgehend von einem einzigen Ausgangsmaterial **1a** ist nach dem oben geschilderten Verfahren unter Anwendung der erstmals an substituierten Naphthazarinen durchgeführten Marschalk-Reaktion die wahlweise Alkylierung an C-2 oder C-3 des 1,4,5-Trihydroxyanthrachinons möglich. Die direkte Marschalk-Alkylierung am 1,4,5-Trihydroxyanthrachinon gelingt nur mit etwa 80–90proz. Selektivität¹⁰, und die vollständige Abtrennung der Isomeren bereitet oft Schwierigkeiten.

Über die präparative Anwendung hinaus lieferten die ¹H-NMR-Spektren der jetzt bereiteten Verbindungen wichtige Daten für die Untersuchung des Einflusses von Substituenten auf die chemische Verschiebung der Phenolprotonensignale am 1,4,5-Trihydroxyanthrachinon. Wir konnten früher zeigen, daß die Lage der chelierten Phenolprotonensignale in sehr empfindlicher Weise von der Art der Substituenten und bei Anthracyclinen sogar von der Stereochemie des Ringes A abhängt¹¹. In Tab. 1 sind die chemischen Verschiebungen der Phenolprotonen der hier interessierenden hydroxylierten Anthrachinone aufgeführt. Die Zuordnung der OH-Signale im 1,4,5-Trihydroxyanthrachinon erfolgt durch Kombination der δ -Werte der ersten vier in Tab. 1 aufgeführten Anthrachinone. Als Bezugspunkt dient das Signal des 1-Hydroxyanthrachinons. Die weiteren Daten enthalten die Werte für den verschiebenden Einfluß der Methylgruppe an C-2 oder C-3 und lassen mit Hilfe der Kenntnis des verschiebenden Einflusses der 5-OCH₃-Gruppe¹¹ die Zuordnung der Signale in den aufgeführten alkylierten Verbindungen zu. Bei **8c** und **8d** gleichen sich die beiden Einflüsse fast aus, so daß eine Zuordnung der Signale nicht möglich ist. Außerdem zeigt dieses Beispiel, daß der Einfluß der Methylgruppe dem der Hydroxymethylgruppe sehr ähnlich ist.

Mit Hilfe dieser Grundlagen kann somit eine rasche Zuordnung neuer Alkylierungsprodukte des 1,4,5-Trihydroxyanthrachinons getroffen werden.

Tab. 1. Chemische Verschiebungen (δ) der OH-Signale hydroxylierter Anthrachinone im ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 270 MHz, TMS = 0)¹²⁾

Verbindung	1-OH	4-OH	5-OH(8-OH)
1-Hydroxy-9,10-anthrachinon	12.61		
1,4-Dihydroxy-9,10-anthrachinon	12.90	12.90	
1,5-Dihydroxy-9,10-anthrachinon	12.65		12.65
1,8-Dihydroxy-9,10-anthrachinon	12.05		12.05
1,4,5-Trihydroxy-9,10-anthrachinon	13.03	12.30	12.21
1,4-Dihydroxy-2-methyl-9,10-anthrachinon	13.35	12.99	
1,4-Dihydroxy-6-methyl-9,10-anthrachinon	12.93	12.89	
1,4-Dihydroxy-5-methoxy-9,10-anthrachinon	12.87	13.25	
1,4-Dihydroxy-5-methoxy-2-methyl-9,10-anthrachinon (8d)		13.31 13.32	
1,4-Dihydroxy-5-methoxy-3-methyl-9,10-anthrachinon (7d)	12.97	13.71	
Islandicin (8e)	13.49	12.33	12.28
Digitapurpon (7e)	13.11	12.73	12.25
1,4-Dihydroxy-2-hydroxymethyl-5-methoxy-9,10-anthrachinon (8c)		13.27 13.29	

Wir danken Frau E. Brenneke und Frau I. Stövhase für die Ausführung der Elementaranalysen, Frau A. Meiners für die Messung der Massenspektren und der Bayer AG für Chemikalien-spenden.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Apparat der Fa. Elektrothermal. – UV-Spektren (in Methanol): Zeiss Spektralphotometer DMR 10. – IR-Spektren (KBr-Preßlinge): Perkin-Elmer-Gerät 297. – ^1H -NMR-Spektren (in Deuteriochloroform mit Tetramethylsilan als innerer Standard): Bruker WH 270 (270 MHz). – Massenspektren: Varian-MAT-Gerät CH7 (70 eV).

5-Acetoxy-8-hydroxy-1,4-naphthochinon (Naphthazarinmonoacetat, **1a**): Eine Lösung von 3.80 g (20.0 mmol) Naphthazarin in 150 ml Dichlormethan wurde mit 2.40 g (23.5 mmol) Acetanhydrid und drei Tropfen konz. Schwefelsäure gerührt und nach 3 h zweimal mit je 100 ml Wasser ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Das Rohprodukt wurde über eine Kieselgelsäule (200 ml, Dichlormethan) aufgetrennt. Der Vorlauf enthielt wenig Naphthazarin, gefolgt vom Monoacetat **1a** (3.20 g). Das polare Diacetat wurde mit Dichlormethan/Methanol (95:5) eluiert und zusammen mit der Mutterlauge (Petrolether) des umkristallisierten Monoacetats eingedampft und mit 1 N NaOH verseift. Man erhielt insgesamt 1.11 g (5.84 mmol) Naphthazarin zurück. Umsatz 69%, Ausb. 97%. Schmp. 143°C.

IR: 1760 (C=O, Ester), 1672 (C=O, Chinon), 1651 cm^{-1} (C=O, chel. Chinon). – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 210 (4.51), 252 (4.05), 425 nm (3.56). – ^1H -NMR: δ = 2.40 (s; 3H, OCOCH₃), AB-Signal (δ_{A} = 6.83, δ_{B} = 6.92, J = 10.1 Hz; 2H, 2- u. 3-H), 7.29 (s; 2H, 6- u. 7-H), 12.33 (s; 1H, OH).

$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_5$ (232.2) Ber. C 62.08 H 3.47 Gef. C 61.91 H 3.19

5-Acetoxy-8-ethoxy-1,4-naphthochinon (**1c**): Eine Lösung von 1.00 g (4.31 mmol) **1a** in 4.00 g (25.6 mmol) Iodethan und 10 ml Dichlormethan wurde mit 1.00 g (4.31 mmol) Silber(I)-oxid 2h gerührt, dann filtriert und zur Trockene eingedampft. Das Rohprodukt wurde aus Dichlormethan/Petrolether umkristallisiert. Ausb. 1.10 g (98%), Schmp. 143°C.

IR: 1752 (C=O, Ester), 1647 (C=O, Chinon), 1617 cm^{-1} – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 206 (4.36), 226 (4.11), 245 sh, 395 nm (3.56). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.52 (t, J = 7.0 Hz; 3H, CH_2CH_3), 2.40 (s; 3H, OCOCH_3), 4.19 (q, J = 7.0 Hz; 2H, CH_2CH_3), AB-Signal (δ_{A} = 6.71, δ_{B} = 6.78, J = 10.4 Hz; 2H, 2- u. 3-H), 7.29 (s; 2H, 6- u. 7-H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_5$ (260.3) Ber. C 64.61 H 4.65 Gef. C 64.71 H 4.45

5-Ethoxy-8-hydroxy-1,4-naphthochinon (1b): Eine Lösung von 1.00 g (3.84 mmol) **1c** in 50 ml Dichlormethan und 40 ml Ether wurde mit einer Lösung von 10 g Natriumhydrogencarbonat in 300 ml Wasser heftig gerührt. Nach 5 h wurden 100 ml Dichlormethan zur Phasentrennung zugegeben. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i.Vak. wurde das Rohprodukt in 5 ml Methanol aufgenommen und mit 200 ml heißem Wasser versetzt. Nach Abkühlen und Eindampfen auf 150 ml i.Vak. erhielt man 0.56 g (67%) **1b** mit Schmp. 85°C (Zers. durch die Glasoberfläche).

IR: 1660 (C=O, Chinon), 1638 cm^{-1} (C=O, chel. Chinon). – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 202 (4.15), 260 (3.90), 484 nm (3.60). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.51 (t, J = 7.0 Hz; 3H, CH_2CH_3), 4.19 (q, J = 7.0 Hz; 2H, CH_2CH_3), AB-Signal (δ_{A} = 6.86, δ_{B} = 6.88, J = 10.3 Hz; 2H, 2- u. 3-H), AB-Signal (δ_{A} = 7.28, δ_{B} = 7.35, J = 9.4 Hz; 2H, 6- u. 7-H), 12.46 (s; 1H, OH).

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_4$ (218.2) Ber. C 66.05 H 4.62 Gef. C 65.88 H 4.53

5-Ethoxy-1,4,4a,9a-tetrahydro-8-hydroxy-1-methoxy-1,4-ethano-9,10-anthracinon (3b): Eine Lösung von 0.50 g (2.29 mmol) **1b** in 5 ml Dichlormethan wurde mit 1.0 g (ca. 9 mmol) 1-Methoxy-1,3-cyclohexadien (**2**) bei Raumtemp. stengelassen. Nach 1 h wurde i.Vak. zur Trockene eingedampft, der kristalline Rückstand in Petrolether aufgeschlämmt und filtriert. Ausb. 0.70 g (93%) mit Schmp. 129°C.

IR: 1689 (C=O, Keton), 1642 cm^{-1} (chel. Keton). – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 237 (4.11), 379 nm (3.62). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.42 (t, J = 7.0 Hz; 3H, CH_2CH_3), 1.48–1.50 (m; 2H, Ethano-H), 1.78–1.50 (m; 2H, Ethano-H), 3.04 (mc; 1H, 4-H), 3.19 (dd, $J_{4a,9a}$ = 9.0, $J_{4,4a}$ = 2.5 Hz; 1H, 4a-H), 3.44 (d, $J_{4a,9a}$ = 9.0 Hz; 1H, 9a-H), 3.47 (s; 3H, OCH_3), 4.07 (mc; 2H, CH_2CH_3), 5.93 (breites d, $J_{2,3}$ = 8.6 Hz; 1H, 2-H), 6.06 (dd, $J_{2,3}$ = 8.6, $J_{3,4}$ = 6.2 Hz; 1H, 3-H), 7.10 (d, $J_{6,7}$ = 9.2 Hz; 1H, 7-H), 7.20 (d, $J_{6,7}$ = 9.2 Hz; 1H, 6-H), 11.46 (s; 1H, OH).

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (328.4) Ber. C 69.50 H 6.14 Gef. C 69.50 H 6.21

5-Ethoxy-1,4-dihydro-8-hydroxy-7-hydroxymethyl-1-methoxy-1,4-ethano-9,10-anthracinon (5b): Eine Lösung von 1.0 g Kaliumhydroxid in 100 ml Methanol wurde unter Stickstoff zum Sieden erhitzt und mit 5 ml 40proz. Formalinlösung versetzt. Dann wurden 0.50 g (1.52 mmol) **3b** zugegeben. Nach 15 min (DC-Kontrolle) wurde 10 min Luft durchgeleitet und die abgekühlte Lösung mit 200 ml Wasser verdünnt. Nach Ansäuern mit verd. Salzsäure wurde mit Dichlormethan extrahiert und der getrocknete (Natriumsulfat) Extrakt auf 10 ml eingengt. Die Kristallisation des Produkts wurde durch Zugabe von 30 ml Petrolether vervollständigt. Ausb. 0.48 g (88%); Schmp. 134°C (Zers.).

IR: 3480 (OH), 1620 cm^{-1} (C=O, Chinon). – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 219 (4.47), 280 (3.84), 492 nm (3.73). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.36–1.87 (m; 4H, Ethano-H), 1.53 (t, J = 7.0 Hz; 3H, CH_2CH_3), 2.33 (t, J = 5.8 Hz; 1H, CH_2OH), 3.69 (s; 3H, OCH_3), 4.21 (mc; 2H, CH_2CH_3), 4.53 (mc; 1H, 4-H), 4.81 (d, J = 5.8 Hz; 2H, CH_2OH), 6.37 (dd, $J_{2,3}$ = 7.8, $J_{3,4}$ = 6.1 Hz; 1H, 3-H), 6.61 (breites d, $J_{2,3}$ = 7.8 Hz; 1H, 2-H), 7.40 (s; 1H, 6-H), 13.37 (s; 1H, Phen.-OH).

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_6$ (356.4) Ber. C 67.41 H 5.66 Gef. C 67.12 H 5.87

5-Ethoxy-1,4-dihydro-8-hydroxy-1-methoxy-1,4-ethano-9,10-anthracinon (5a): 50 mg **3b** wurden in 10 ml 1proz. methanolischer Kalilauge an der Luft oxidiert und wie bei **5b** aufgearbeitet. Eine kleine Probe **5a** wurde zur Charakterisierung aus Petrolether umkristallisiert. Schmp. 106°C.

IR: 1654 (C=O, Chinon), 1631 cm^{-1} (C=O, chel. Chinon). – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 214 (4.38), 276 (3.88), 479 nm (3.70). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.35–1.87 (m; 4H, Ethano-H), 1.52 (t, J = 7.0 Hz; 3H, CH_2CH_3), 3.70 (s; 3H, OCH_3), 4.17 (mc; 2H, CH_2CH_3); 4.53 (mc; 1H, 4-H), 6.37 (dd, $J_{2,3}$ = 7.7, $J_{3,4}$ = 5.1 Hz; 1H, 3-H), 6.62 (breites d, $J_{2,3}$ = 7.7 Hz; 1H, 2-H), AB-Signal (δ_{A} = 7.23, δ_{B} = 7.27, J = 9.6 Hz; 2H, 6- u. 7-H), 12.89 (s; 1H, OH).

1-Ethoxy-4-hydroxy-3-hydroxymethyl-5-methoxy-9,10-anthrachinon (7b): 300 mg (0.84 mmol) der Hydroxymethylverbindung **5b** wurden 20 min auf 150°C erhitzt. Das kristalline Produkt wurde mit 20 ml Dichlormethan ausgekocht, mit 20 ml Petrolether versetzt, auf 10 ml eingengt und filtriert. Ausb. 0.26 g (95 %) mit Schmp. 198°C.

IR: 1662 (C=O, Chinon), 1632 cm^{-1} (C=O, chel. Chinon). – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 228 (4.54), 250 (4.21), 286 sh, 448 (3.89), 463 nm (3.89). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.55 (t, J = 7.0 Hz; 3H, CH_2CH_3), 2.45 (breit; 1H, CH_2OH), 4.06 (s; 3H, OCH_3), 4.23 (q, J = 7.0 Hz; 2H, CH_2CH_3), 4.84 (breites s; 2H, CH_2OH), 7.30 (dd, $J_{6,7}$ = 8.5, $J_{6,8}$ = 1.0 Hz; 1H, 6-H), 7.45 (s; 1H, 2-H), 7.74 (dd, $J_{6,7}$ = 8.5, $J_{7,8}$ = 7.8 Hz; 1H, 7-H), 7.96 (dd, $J_{7,8}$ = 7.8, $J_{6,8}$ = 1.0 Hz; 1H, 8-H), 13.63 (s; 1H, Phen.-OH).

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_6$ (328.3) Ber. C 65.85 H 4.91 Gef. C 65.88 H 5.11

1-Ethoxy-4-hydroxy-5-methoxy-9,10-anthrachinon (7a): Die Mutterlaugen von der Kristallisation des Ethanoanthrachinons **5a** wurden eingedampft und 20 min auf 150°C erhitzt. Durch Kristallisieren aus Petrolether erhielt man **7a** mit Schmp. 171°C.

IR: 1666 (C=O, Chinon), 1631 cm^{-1} (C=O, chel. Chinon). – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 225 (4.44), 253 (4.00), 449 nm (3.87). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.54 (t, J = 7.0 Hz; 3H, CH_2CH_3), 4.06 (s; 3H, OCH_3), 4.21 (q, J = 7.0 Hz; 2H, CH_2CH_3), AB-Signal (δ_{A} = 7.28, δ_{B} = 7.33, J = 9.2 Hz; 2H, 2- u. 3-H), 7.30 (dd, $J_{6,7}$ = 8.3, $J_{6,8}$ = 1.2 Hz; 1H, 6-H), 7.74 (dd, $J_{6,7}$ = 8.3, $J_{7,8}$ = 7.8 Hz; 1H, 7-H), 7.95 (dd, $J_{7,8}$ = 7.8, $J_{6,8}$ = 1.2 Hz; 1H, 8-H), 13.20 (s; 1H, OH).

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (298.3) Ber. C 68.45 H 4.73 Gef. C 68.25 H 4.94

1,4-Dihydroxy-5-methoxy-3-methyl-9,10-anthrachinon (7d): Bei der Herstellung von **7d** wurde auf die Isolierung von zwei Zwischenstufen (**5c** und **7c**) verzichtet. Bei der Herstellung von Islandicin (**8e**), s.u., wurden alle Zwischenprodukte charakterisiert.

Eine Lösung von 0.15 g (0.421 mmol) **5b** in 5 ml Dichlormethan und 20 ml Ether wurde 10 min mit 0.1 ml konz. Salzsäure gerührt (DC-Kontrolle), zur Trockene eingedampft und das rohe Produkt **5c** 20 min auf 150°C erhitzt. Der Kristallkuchen (**7c**) wurde in 20 ml Methanol aufgenommen, mit 2 ml 1N NaOH versetzt und in der Siedehitze so lange festes Natriumdithionit zugegeben, bis die violette Lösung sich gelb färbte. Es wurde noch 10 min gekocht, dann 5 min Luft durchgeleitet und dabei noch 5 ml 1N NaOH zugegeben. Die blaue Lösung wurde mit 20 ml Wasser verdünnt und mit Salzsäure angesäuert. Das Produkt **7d** wurde mit Dichlormethan extrahiert und nach Abdampfen des Lösungsmittels aus Methanol kristallisiert. Ausb. 103 mg (86 %) mit Schmp. 218°C.

IR: 1618 cm^{-1} (C=O, chel. Chinon). – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 230 (4.65), 250 (4.20), 284 (3.90), 384 (3.48), 475 (4.01), 494 (4.01), 521 nm (3.76). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 2.37 (d, J = 0.9 Hz; 3H, Ar- CH_3), 4.09 (s; 3H, OCH_3), 7.13 (breites s; 1H, 2-H), 7.37 (dd, $J_{6,7}$ = 8.4, $J_{6,8}$ = 1.1 Hz; 1H, 6-H), 7.77 (dd, $J_{6,7}$ = 8.4, $J_{7,8}$ = 7.7 Hz; 1H, 7-H), 8.09 (dd, $J_{7,8}$ = 7.7; $J_{6,8}$ = 1.1 Hz; 1H, 8-H), 12.97 (s; 1H, 1-OH), 13.71 (s; 1H, 4-OH).

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_5$ (284.3) Ber. C 67.60 H 4.26 Gef. C 67.41 H 4.22

Digitopurpon (7e): Die Lösung von 50 mg **7d** in 5 ml konz. Schwefelsäure wurde tropfenweise mit 2.5 ml Wasser versetzt und 10 h bei 100°C gerührt. Die mit 20 ml Wasser verdünnte Lösung wurde mit Dichlormethan extrahiert und das Digitopurpon nach Abdampfen des Lösungsmittels aus Petrolether kristallisiert. Ausb. quantitativ; Schmp. 212°C (Lit.¹³) 209–211°C).

IR: 1604 cm^{-1} (C=O, chel. Chinon). – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 231 (4.67), 252 sh, 289 (3.97), 465 sh, 476 sh, 488 (4.08), 511 sh, 521 nm (3.91). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 2.38 (d, J = 0.9 Hz; 3H, CH_3), 7.19 (q, J = 0.9 Hz; 1H, 2-H), 7.31 (dd, $J_{6,7}$ = 8.4, $J_{6,8}$ = 1.2 Hz; 1H, 6-H), 7.71 (dd, $J_{6,7}$ = 8.4, $J_{7,8}$ = 7.6 Hz; 1H, 7-H), 7.89 (dd, $J_{7,8}$ = 7.6, $J_{6,8}$ = 1.2 Hz; 1H, 8-H), 12.25 (s; 1H, 5-OH), 12.73 (s; 1H, 4-OH), 13.11 (s; 1H, 1-OH).

$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_5$ (270.2) Ber. C 66.67 H 3.73 Gef. C 66.51 H 3.76

5-Acetoxy-1,4,4a,9a-tetrahydro-8-hydroxy-1-methoxy-1,4-ethano-9,10-anthrachinon (3a): Ein Gemisch aus 500 mg (2.15 mmol) Naphthazarinmonoacetat (**1a**), 500 mg (ca. 4.5 mmol) 1-Methoxy-1,3-cyclohexadien (**2**) und 2 ml Dichlormethan wurde 30 min gerührt und dann im Ölpumpenvakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mit 20 ml Petrolether gewaschen. Ausb. 720 mg (98%); Schmp. 141°C.

IR: 1760 (C=O, Ester), 1683 (C=O, Keton), 1643 cm^{-1} (C=O, chel. Keton). – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 235 (4.19), 353 nm (3.60). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.44–1.59 (m; 2H, Ethano-H), 1.76–2.05 (m; 2H, Ethano-H), 2.33 (s; 3H, OCOCH_3), 2.99 (mc; 1H, 4-H), 3.17 (dd, $J_{4a,9a}$ = 9.0, $J_{4,4a}$ = 2.4 Hz; 1H, 4a-H), 3.46 (d, $J_{4a,9a}$ = 9.0 Hz; 1H, 9a-H), 3.48 (s; 3H, OCH_3), 5.96 (breites d, $J_{2,3}$ = 8.7 Hz; 1H, 2-H), 6.16 (dd, $J_{2,3}$ = 8.7, $J_{3,4}$ = 6.3 Hz; 1H, 3-H), AB-Signal (δ_A = 7.17, δ_B = 7.19, J = 9.1 Hz; 2H, 6- u. 7-H), 11.89 (s; 1H, OH).

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_6$ (342.4) Ber. C 66.66 H 5.30 Gef. C 66.48 H 5.14

5-Acetoxy-8-ethoxy-1,4,4a,9a-tetrahydro-1-methoxy-1,4-ethano-9,10-anthrachinon (4): Eine Lösung von 400 mg (1.17 mmol) **3a** in 4 g Iodethan wurde mit 1.0 g (4.3 mmol) Silber(I)-oxid 2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Verdünnen mit 10 ml Dichlormethan wurde filtriert und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wurde mit Petrolether gewaschen. Ausb. 412 mg (95%); Schmp. 149°C.

IR: 1762 (C=O, Ester), 1697, 1680 cm^{-1} (C=O, Keton). – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 233 (3.98), 335 nm (3.31). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.42 (t, J = 7.0 Hz; 3H, CH_2CH_3), 1.44–1.54 (m; 2H, Ethano-H), 1.70–1.91 (m; 2H, Ethano-H), 2.31 (s; 3H, OCOCH_3), 2.90 (mc; 1H, 4-H), 3.19 (dd, $J_{4a,9a}$ = 9.2, $J_{4,4a}$ = 2.7 Hz; 1H, 4a-H), 3.41 (d, $J_{4a,9a}$ = 9.2 Hz; 1H, 9a-H), 3.44 (s; 3H, OCH_3), 4.12 (mc; 2H, CH_2CH_3), 5.96 (breites d, $J_{2,3}$ = 8.6 Hz; 1H, 2-H), 6.03 (dd, $J_{2,3}$ = 8.6, $J_{3,4}$ = 6.1 Hz; 1H, 3-H), AB-Signal (δ_A = 7.12, δ_B = 7.13, J = 9.0 Hz; 2H, 6- u. 7-H).

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_6$ (370.4) Ber. C 68.10 H 5.99 Gef. C 68.32 H 5.98

8-Ethoxy-1,4-dihydro-5-hydroxy-6-hydroxymethyl-1-methoxy-1,4-ethano-9,10-anthrachinon (6b): Die Umsetzung von **4** zu **6b** verlief analog zu der bei **5b** (aus **3b**, s. o.) beschriebenen. Aus 350 mg (0.94 mmol) **4** erhielt man 290 mg **6b** (86%); Schmp. 120°C (Zers.).

IR: 3440 (OH), 1651 (C=O, Chinon), 1630 cm^{-1} (C=O, chel. Chinon). – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 218 (4.51), 278 (3.92), 488 nm (3.75). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.40–1.88 (m; 4H, Ethano-H), 1.48 (t, J = 7.0 Hz; 3H, CH_2CH_3), 2.39 (t, J = 5.6 Hz; 1H, CH_2OH), 3.67 (s; 3H, OCH_3), 4.16 (mc; 2H, CH_2CH_3), 4.43 (mc; 1H, 4-H), 4.78 (d, J = 5.6 Hz; 2H, CH_2OH), 6.40 (dd, $J_{2,3}$ = 7.7, $J_{3,4}$ = 6.1 Hz; 1H, 3-H), 6.58 (breites d, $J_{2,3}$ = 7.7 Hz; 1H, 2-H), 7.40 (s; 1H, 7-H), 12.79 (s; 1H, Phen.-OH).

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_6$ (256.4) Ber. C 67.41 H 5.66 Gef. C 67.08 H 5.44

1,2-Bis[8-ethoxy-1,4-dihydro-5-hydroxy-1-methoxy-1,4-ethano-9,10-anthrachinon-6-yl]ethan (9): Eine Lösung von 5 g Kaliumhydroxid in 100 ml Methanol wurde unter Stickstoff zum Sieden erhitzt und mit 5 ml 40proz. Formalinlösung versetzt. Dann wurden 100 mg (0.27 mmol) des Acetats **4** zugegeben. Nach 30 min bei 65°C war das Dimere **9** gegenüber der polareren Hydroxymethylverbindung **6b** zum Hauptprodukt geworden (DC-Kontrolle). Die Lösung wurde wie bei **5b** aufgearbeitet und das Rohprodukt schichtchromatographisch getrennt (Kieselgel 20 × 20 × 0.1 cm, Dichlormethan/Ether 9:1). Neben 28 mg (29%) **6b** erhielt man 60 mg (65%) **9**, das sich ohne zu schmelzen ab 130°C zersetzte.

IR: 1655 (C=O, Chinon), 1631 cm^{-1} (chel. Chinon). – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 222 (4.75), 282 (4.09), 488 nm (4.05). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.40 (t, J = 7.0 Hz; 3H, CH_2CH_3), 1.40–1.89 (m; 4H, Ethano-H), 3.04 (s; 2H, Ar- CH_2), 3.66 (s; 3H, OCH_3), 4.05 (mc; 2H, CH_2CH_3), 4.44 (mc; 1H, 4-H), 6.40 (dd, $J_{2,3}$ = 7.7, $J_{3,4}$ = 6.2 Hz; 1H, 3-H), 6.58 (breites d, $J_{2,3}$ = 7.7 Hz; 1H, 2-H), 7.06 (s; 1H, 7-H), 12.90 (s; 1H, OH).

$\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{O}_{10}$ (678.7) Ber. C 70.78 H 5.64 Gef. C 70.51 H 5.70

1,2-Bis[4-ethoxy-1-hydroxy-5-methoxy-9,10-anthrachinon-2-yl]ethan (10): 50 mg des Dimeren **9** wurden 20 min auf 150°C erhitzt. Man erhielt das Anthrachinondimere **10** in quantitativer Ausbeute als kristallisiertes Produkt; Schmp. 293°C.

IR: 1665 (C=O, Chinon), 1638 cm^{-1} (chel. Chinon). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.42 (t, J = 7.0 Hz; 3H, CH_2CH_3), 3.10 (s; 2H, Ar- CH_2), 4.01 (s; 3H, OCH_3), 4.11 (q, J = 7.0 Hz; 2H, CH_2CH_3), 7.16 (s; 1H, 3-H), 7.32 (dd, $J_{6,7}$ = 8.4, $J_{6,8}$ = 1.0 Hz; 1H, 6-H), 7.66 (dd, $J_{6,7}$ = 8.4, $J_{7,8}$ = 7.8 Hz; 1H, 7-H), 7.91 (dd, $J_{7,8}$ = 7.8, $J_{6,8}$ = 1.0 Hz; 1H, 8-H), 13.18 (s; 1H, OH). – MS (70 eV): m/e = 623 (11%, M+1), 622 (20%, M⁺), 593 (23%, M - C_2H_5), 312 (100%, M/2+1).

$\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{O}_{10}$ (622.6) Ber. C 69.45 H 4.86 Gef. C 69.46 H 4.67

8-Ethoxy-1,4-dihydro-5-hydroxy-1-methoxy-1,4-ethano-9,10-anthrachinon (6a): 50 mg des Acetats **4** wurden wie bei der Herstellung von **5a** (s. o.) umgesetzt. Das Produkt **6a** kristallisierte aus Petrolether; Schmp. 134°C (Zers.).

IR: 1655 (C=O, Chinon), 1631 cm^{-1} (C=O, chel. Chinon). – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 215 (4.30), 274 (3.80), 477 nm (3.57). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.47 (t, J = 7.0 Hz; 3H, CH_2CH_3), 1.54–1.87 (m; 4H, Ethano-H), 3.67 (s; 3H, OCH_3), 4.14 (mc; 2H, CH_2CH_3), 4.44 (mc; 1H, 4-H), 6.40 (dd, $J_{2,3}$ = 7.8, $J_{3,4}$ = 6.2 Hz; 1H, 3-H), 6.59 (breites d, $J_{2,3}$ = 7.8 Hz; 1H, 2-H), 7.16 (d, $J_{7,8}$ = 9.2 Hz; 1H, 6-H), 7.29 (d, $J_{7,8}$ = 9.2 Hz; 1H, 7-H), 12.38 (s; 1H, OH).

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (326.4) Ber. C 69.93 H 5.56 Gef. C 69.94 H 5.62

4-Ethoxy-1-hydroxy-2-hydroxymethyl-5-methoxy-9,10-anthrachinon (8b): Analog zur Herstellung von **7b** (s. o.) wurden 50 mg **6b** zu **8b** umgesetzt. Ausbeute quantitativ; Schmp. 183°C.

IR: 3460 (OH), 1666 (C=O, Chinon), 1630 cm^{-1} (C=O, chel. Chinon). – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 228 (4.38), 250 (4.09), 282 sh, 447 nm (3.70). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.52 (t, J = 7.0 Hz; 3H, CH_2CH_3), 2.31 (breit; 1H, CH_2OH), 4.02 (s; 3H, OCH_3), 4.22 (q, J = 7.0 Hz; 2H, CH_2CH_3), 4.82 (breites s; 2H, CH_2OH), 7.33 (dd, $J_{6,7}$ = 8.4, $J_{6,8}$ = 1.0 Hz; 1H, 6-H), 7.47 (s; 1H, 3-H), 7.66 (dd, $J_{6,7}$ = 8.4, $J_{7,8}$ = 7.8 Hz; 1H, 7-H), 7.90 (dd, $J_{7,8}$ = 7.8, $J_{6,8}$ = 1.0 Hz; 1H, 8-H), 13.09 (s; 1H, Phen.-OH).

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_6$ (328.3) Ber. C 65.85 H 4.91 Gef. C 65.53 H 4.93

4-Ethoxy-1-hydroxy-5-methoxy-9,10-anthrachinon (8a): Analog zur Herstellung von **7a** (s. o.) wurden ca. 30 mg **6a** zu **8a** umgesetzt. Schmp. 139°C.

IR: 1668 (C=O, Chinon), 1635 cm^{-1} (chel. Chinon). – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 225 (4.47), 251 (4.10), 444 nm (3.74). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.51 (t, J = 7.0 Hz; 3H, CH_2CH_3), 4.02 (s; 3H, OCH_3), 4.20 (q, J = 7.0 Hz; 2H, CH_2CH_3), 7.08 (d, $J_{2,3}$ = 9.3 Hz; 1H, 2-H), 7.32 (dd, $J_{6,7}$ = 8.4, $J_{6,8}$ = 1.0 Hz; 1H, 6-H), 7.35 (d, $J_{2,3}$ = 9.3 Hz; 1H, 3-H), 7.66 (dd, $J_{6,7}$ = 8.4, $J_{7,8}$ = 7.8 Hz; 1H, 7-H), 7.90 (dd, $J_{7,8}$ = 7.8, $J_{6,8}$ = 1.0 Hz; 1H, 8-H), 12.65 (s; 1H, OH).

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (298.3) Ber. C 68.45 H 4.73 Gef. C 68.11 H 4.74

1,4-Dihydro-5,8-dihydroxy-6-hydroxymethyl-1-methoxy-1,4-ethano-9,10-anthrachinon (6c): Eine Lösung von 200 mg (0.56 mmol) **6b** in 10 ml Dichlormethan und 30 ml Ether wurde 10 min mit 0.1 ml konz. Salzsäure gerührt. Nach Abdampfen der Lösungsmittel kristallisierten 175 mg (95%) mit Schmp. 153°C (Zers.).

IR: 3470 (OH), 1610 cm^{-1} (chel. Chinon). – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 222 (4.49), 283 (3.80), 485 (3.80), 519 (3.88), 558 nm (3.70). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.43–1.87 (m; 4H, Ethano-H), 2.19 (t, J =

6.0 Hz; 1H, CH₂OH), 3.73 (s; 3H, OCH₃), 4.56 (mc; 1H, 4-H), 4.75 (dd, $J_{\text{CH}_2\text{OH}} = 6.0$, $J_{7,\text{CH}_2} = 1.4$ Hz; 2H, Ar-CH₂OH), 6.44 (dd, $J_{2,3} = 7.8$, $J_{3,4} = 6.0$ Hz; 1H, 3-H), 6.68 (dd, $J_{2,3} = 7.8$, $J_{2,4} = 1.3$ Hz; 1H, 2-H), 7.17 (t, $J = 1.4$ Hz; 1H, 7-H), 12.87 (s; 1H, Phen.-OH), 13.30 (s; 1H, Phen.-OH).

1,4-Dihydroxy-2-hydroxymethyl-5-methoxy-9,10-anthrachinon (8c): 150 mg (0.46 mmol) **6c** wurden 20 min auf 150°C erhitzt, das kristalline Rohprodukt mit Petrolether ausgekocht und filtriert. Ausb. 132 mg (96%); Schmp. 226°C.

IR: 3280 (OH), 1619 cm⁻¹ (C=O, chel. Chinon). – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 230 (4.55), 249 (4.31), 284 (3.93), 465 (4.00), 491 (4.00), 526 nm (3.74). – ¹H-NMR: $\delta = 2.30$ (t, $J = 6.0$ Hz; 1H, CH₂OH), 4.09 (s; 3H, OCH₃), 4.83 (d, $J = 6.0$ Hz; 2H, CH₂OH), 7.40 (dd, $J_{6,7} = 8.0$, $J_{6,8} = 1.2$ Hz; 1H, 6-H), 7.41 (s; 1H, 3-H), 7.78 (t, $J_{6,7} = J_{7,8} = 8.0$ Hz; 1H, 7-H), 8.04 (dd, $J_{7,8} = 8.0$, $J_{6,8} = 1.2$ Hz; 1H, 8-H), 13.27 (s; 1H, Phen.-OH), 13.29 (s; 1H, Phen.-OH).

C₁₆H₁₂O₆ (300.3) Ber. C 64.00 H 4.03 Gef. C 63.80 H 3.92

1,4-Dihydroxy-5-methoxy-2-methyl-9,10-anthrachinon (8d): Analog zur Herstellung von **7d** (s. o.) wurden 100 mg (0.33 mmol) **8c** umgesetzt. Ausb. 84 mg (89%) **8d**; Schmp. 187°C.

IR: 1619 cm⁻¹ (C=O, chel. Chinon). – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 230 (4.50), 248 (4.30), 285 (3.92), 378 (3.44), 478 (3.99), 490 (4.00), 526 nm (3.75). – ¹H-NMR: $\delta = 2.35$ (d, $J = 0.9$ Hz; 3H, Ar-CH₃), 4.08 (s; 3H, OCH₃), 7.15 (breites s; 1H, 3-H), 7.37 (dd, $J_{6,7} = 8.4$, $J_{6,8} = 1.2$ Hz; 1H, 6-H), 7.76 (dd, $J_{6,7} = 8.4$, $J_{7,8} = 7.6$ Hz; 1H, 7-H), 8.04 (dd, $J_{7,8} = 7.6$, $J_{6,8} = 1.2$ Hz; 1H, 8-H), 13.31 (s; 1H, OH), 13.32 (s; 1H, OH).

C₁₆H₁₂O₅ (284.3) Ber. C 67.60 H 4.26 Gef. C 67.57 H 4.22

Islandicin (8e): Analog zur Herstellung von Digitipurpon (**7e**) (s. o.) wurden 50 mg **7d** in quantitativer Ausbeute zu Islandicin (**8e**) umgesetzt; Schmp. 218°C (Lit.¹⁴) 218°C).

IR: 1601 cm⁻¹ (C=O, chel. Chinon). – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 230 (4.50), 251 (4.29), 288 (3.89), 461 sh, 475 sh, 489 (4.09), 508 sh, 523 nm (3.91). – ¹H-NMR: $\delta = 2.38$ (d, $J = 1.0$ Hz; 3H, CH₃), 7.16 (q, $J = 1.0$ Hz; 1H, 3-H), 7.31 (dd, $J_{6,7} = 8.4$, $J_{6,8} = 1.2$ Hz; 1H, 6-H), 7.69 (dd, $J_{6,7} = 8.4$, $J_{7,8} = 7.7$ Hz; 1H, 7-H), 7.89 (dd, $J_{7,8} = 7.7$, $J_{6,8} = 1.2$ Hz; 1H, 8-H), 12.28 (s; 1H, 5-OH), 12.33 (s; 1H, 4-OH), 13.39 (s; 1H, 1-OH).

C₁₅H₁₀O₅ (270.2) Ber. C 66.67 H 3.73 Gef. C 66.62 H 3.41

Literatur

- XII. Mitteil: K. Krohn und A. Rösner, Liebigs Ann. Chem. **1979**, 2018.
- K. Krohn und B. Behnke, Liebigs Ann. Chem. **1979**, 2011.
- C. Marschalk, F. Koenig und N. Ourossoff, Bull. Soc. Chim. Fr. **3**, 1545 (1936).
- Eine alternative Möglichkeit siehe M. Braun, Angew. Chem. **90**, 1000 (1978); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **17**, 945 (1978).
- T. R. Kelly, J. W. Gillard, R. N. Goerner und J. M. Lyding, J. Am. Chem. Soc. **99**, 5513 (1977).
- H. H. Inhoffen, H. Muxfeldt, H. Schaefer und H. Kramer, Croat. Chem. Acta **29**, 329 (1957).
- A. J. Birch und V. H. Powell, Tetrahedron Lett. **1970**, 3467.
- A. J. Birch, D. N. Butler und J. B. Siddal, J. Chem. Soc. **1964**, 2932.
- K. Krohn und M. Radeloff, Chem. Ber. **111**, 3823 (1978).
- L. H. Harwood, L. C. Hodgkinson und J. K. Sutherland, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1978**, 712.
- K. Krohn und K. Tolkiehn, Chem. Ber. **112**, 3453 (1979).
- Die genaue Signallage wurde elektronisch bestimmt (± 0.01 ppm).
- E. J. C. Brew und R. H. Thomson, J. Chem. Soc. C **1971**, 2007.
- R. H. Thomson, Naturally Occurring Quinones, 2. Aufl., S. 448, Academic Press, London und New York 1971, und Zitate darin.