

Synthetische Anthracycline, XIV¹⁾

Synthese neuer Derivate des Daunomycinons und des β -Rhodomycinons

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 27. Dezember 1979

2-Methoxydaunomycinon (**8**) und 3-Methoxyisodaunomycinon (**9**) werden durch Dienreaktion der tricyclischen Verbindung **2** mit 1,3-Dimethoxy-1,3-cyclohexadien gefolgt von Oxidation und Retrodienreaktion erhalten. 4-Desmethoxy-2,3-dimethyl-daunomycinon (**10**) wird in einer ähnlichen Reaktion von **2** mit 2,3-Dimethyl-1,3-butadien und Oxidation gebildet. Andere Seitenketten können durch Reaktion des Ketols **1** mit Grignard-Reagentien wie Hexinylmagnesiumbromid zu **13** und **14** – die weiter zu den tetracyclischen Anthracyclinen **19** und **20** umgeformt werden können – oder mit Ethylmagnesiumbromid zu **17** und **18** eingeführt werden. 13-Desoxodaunomycinon (**37a**) und 13-Desoxoisodaunomycinon (**38a**) werden durch Diels-Alder-Reaktion von **17** mit 1-Methoxy-1,3-cyclohexadien, Oxidation und Retrodienreaktion gebildet. Eine Hydroxygruppe an C-10 kann über die Bromierung des Monotrifluoracetats **37c** eingeführt werden und liefert β -Rhodomycinon (**42**) und 10-Epi- β -rhodomycinon (**40**) (2:1).

Synthetic Anthracyclines, XIV¹⁾

Synthesis of New Derivatives of Daunomycinone and of β -Rhodomycinone

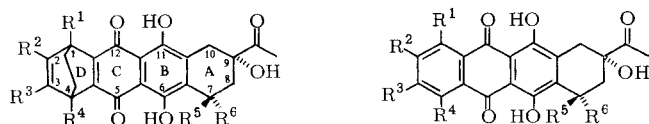
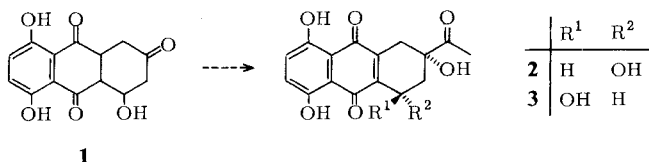
2-Methoxydaunomycinone (**8**) and 3-methoxyisodaunomycinone (**9**) are obtained by diene reaction of the tricyclic compound **2** with 1,3-dimethoxy-1,3-cyclohexadiene followed by oxidation and retro diene reaction. 4-Desmethoxy-2,3-dimethyl-daunomycinone (**10**) is formed by a similar reaction of **2** with 2,3-dimethyl-1,3-butadiene and oxidation. Different side chains can be introduced by reaction of ketol **1** with Grignard reagents such as hexinylmagnesium bromide to give **13** and **14**, which can be transformed into the tetracyclic anthracyclines **19** and **20** or ethylmagnesium bromide to yield **17** and **18**. 13-Deoxodaunomycinone (**37a**) and 13-deoxoisodaunomycinone (**38a**) are formed by Diels-Alder reaction of **17** with 1-methoxy-1,3-cyclohexadiene, oxidation and retro diene reaction. A hydroxy group at C-10 can be introduced by bromination of the monotrifluoroacetate **37c** to yield β -rhodomycinone (**42**) and 10-epi- β -rhodomycinone (**40**) (2:1).

Die Anthracyclin-Antibiotika Daunorubicin und besonders Adriamycin haben als Chemotherapeutika bei der Behandlung verschiedener Krebserkrankungen zu ermutigenden Erfolgen geführt²⁾. Eine breitere Anwendung wird jedoch hauptsächlich durch cumulative cardiotoxische Nebenwirkungen eingeschränkt³⁾. Die Bemühungen zahlreicher Arbeitskreise sind deshalb darauf gerichtet, strukturanaloge Verbindungen mit weniger Nebenwirkungen zu synthetisieren. Das ist entweder durch Veränderungen am Naturstoff selbst (Übersichten^{4,5)}) oder durch Totalsynthese möglich (Übersicht⁶⁾).

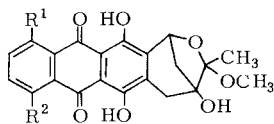
Im Vordergrund unserer Zielsetzung steht die Veränderung am Aglycon der glycosidischen Antibiotika, und wir berichten jetzt über Synthesen, die eine gezielte Einführung neuer Substituenten sowohl im Ring A als auch im Ring D der Stammverbindung ermöglichen. Die neuen Verbindungen sind weitere Beispiele für die Anwendung des Prinzips der zweifachen Dien-Addition an Naphthazarin, das wir kürzlich bei der Synthese des Daunomycinons vorgestellt hatten⁷⁾. Zentrales Zwischenprodukt unserer Synthesen war das Triketon **1**⁷⁾, von dem ausgehend sich sowohl die im Ring A als auch im Ring D derivatisierten Daunomycinon-Analoga bereiten ließen.

Derivatisierung im Ring D

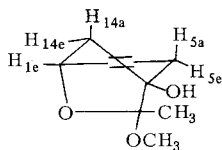
Durch selektive Umsetzung des Triketons **1** mit Ethynylmagnesiumbromid und Wasseranlagerung war die tricyclische Vorstufe **2** in guten Ausbeuten zugänglich⁷⁾. Als substituiertes Naphthazarin reagierte **2** aus der tautomeren Form mit äußerem Chinonring⁸⁾ ebenso rasch mit 1,3-Dimethoxy-1,3-cyclohexadien⁹⁾ wie früher für 1-Methoxy-1,3-cyclohexadien beschrieben⁷⁾. Nach Luftoxidation der Primäraddukte in methanolischer Kalilauge reduzierte sich die Zahl der isomeren Produkte auf die im Ring D überbrückten Chinone **4** und **5**. Diese Zwischenprodukte ließen sich chromatographisch trennen und wurden durch Retrodienreaktion bei 150 °C nahezu quantitativ in 2-Methoxydaunomycinon (**8**) und 3-Methoxysidaunomycinon (**9**) übergeführt.



4-7	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
4,8	H	OCH ₃	H	OCH ₃	H	OH
5,9	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H	OH
6	H	H	H	OCH ₃	OH	H
7	OCH ₃	H	H	H	OH	H
10	H	CH ₃	CH ₃	H	H	OH



	R ¹	R ²
11	H	OCH ₃
12	OCH ₃	H



11a 12a

Synthesen von Anthracyclinonen wie **8** sind auch deshalb von besonderem Interesse, weil sie dem ursprünglichen Oxidationsmuster des als Biogenesevorstufe angenommenen Polyketids entsprechen¹⁰. Dieses Muster mit *meta*-ständigen Substituenten an C-2 und C-4 findet sich beispielsweise noch im Anthracyclin Steffimycinon¹¹ wieder.

Bei der Zuordnung der regioisomeren Produkte **8** und **9** haben wir uns wieder die Abhängigkeit der Signallage der phenolischen OH-Signale im ¹H-NMR-Spektrum von den Substituenten des Ringes D zunutze gemacht^{7,12}. Aus zahlreichen Modellverbindungen war der verschiebende Einfluß von Methoxygruppen an den Positionen 1 bis 4 genau bekannt¹³. In der guten Übereinstimmung der vorausgerechneten mit den gemessenen Werten (s. Tab. 1) bestätigte sich wieder die Additivität der Einflüsse der Substituenten auf die chemische Verschiebung der Phenol-OH-Protonen (die Werte von **26**, **27** und **28** liegen den Berechnungen zugrunde).

Tab. 1. Berechnete und gefundene Werte für die phenolischen OH-Signale im ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 270 MHz, δ in ppm)

	6-OH (berechnet)	11-OH (berechnet)
8	14.14 (14.04)	13.20 (13.17)
9	13.45 (13.47)	13.85 (13.75)
37 a	14.02 (14.00)	13.33 (13.35)
38 a	13.63 (13.62)	13.73 (13.73)

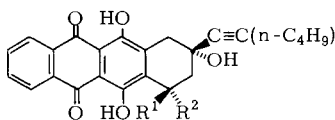
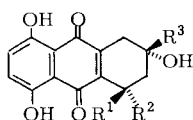
Auch das entsprechende tricyclische 1,3-*trans*-Diol **3** ließ sich in die beschriebene Reaktionsfolge zur Anellierung des Ringes D zu den 7-Epianthracyclinonen einsetzen. Wir hatten die Absicht, das extrem schwerlösliche 7-Epidaunomycinon (**6**) in Form eines leichter löslichen 7-Methylethers zu charakterisieren, die sich nach den Erfahrungen bei ähnlichen Stoffen rasch bei der Behandlung mit methanolischer Salzsäure bilden (s. unten). Zu diesem Zweck wurden die aus 1-Methoxy-1,3-cyclohexadien und **3** gewonnenen Primäraddukte ohne weitere Isolierung zu den Regioisomeren **6** und **7** oxidiert, mit methanolischer Salzsäure behandelt, getrennt und der Thermolyse unterworfen. Die spektroskopische Untersuchung der Reaktionsprodukte zeigte jedoch, daß es sich nicht um die erwarteten Methylether des 7-Epidaunomycinons (**6**) und 7-Epiisodaunomycinons (**7**) handeln konnte. Insbesondere deuteten das Fehlen der Carbonylbande im IR-Spektrum für die Acetylgruppe und die Hochfeldverschiebung des Signals für die Methylgruppe der Seitenkette in den ¹H-NMR-Spektren auf die Bildung der intramolekularen Acetale **11** und **12** hin, die nach den ¹H-NMR-Daten in den Konformationen **11 a** und **12 a** vorliegen¹⁴. Die überbrückten intramolekularen Acetale können sich nur bei *cis*-Anordnung der Hydroxygruppe an C-7 und der Seitenkette bilden, die durch die Sauerstoffbrücke in einer axialen Position festgehalten wird. Durch die Acetalbildung wird an C-13 ein neues Chiralitätszentrum erzeugt, dessen relative Konfiguration mit den Mitteln der ¹H-NMR-Spektroskopie nicht geklärt werden konnte. Es ist bemerkenswert, daß sich aus den Regioisomeren **6** und **7** jeweils nur ein einziges cyclisches Acetal bildet.

Als weiteres Beispiel für Ring-D-Analoga des Daunomycinons haben wir die Synthese der Dimethylverbindung **10** angestrebt, deren α-L-Glycosid mit Daunosamin im Tier-

versuch vielversprechende pharmakologische Eigenschaften aufwies¹⁵). Die Luftoxidation des Primäraddukts aus dem tricyclischen *cis*-Diol **2** und 2,3-Dimethyl-1,3-butadien verlief über chromatographisch nachweisbare, aber nicht isolierte Zwischenstufen in einer „Eintopfreaktion“ in guten Ausbeuten zum Anthracyclinon **10**. Damit war gezeigt, daß neben der Eliminierung eines benzylständigen Substituenten und der Retrodienreaktion auch die direkte Luftoxidation von Tetrahydroanthracyclinen zu aromatischen Endprodukten führt.

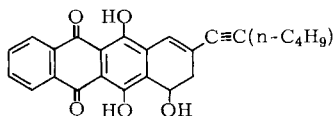
Variation der Seitenkette im Ring A

Bei der Einführung der Seitenkette des Ringes A hatte sich die Reaktion des Hydroxyketons **1** mit Ethynylmagnesiumbromid bewährt. Es lag nahe, zur Anknüpfung längerer Ketten homologe Acetylide einzusetzen. In der Tat lieferte die analoge Umsetzung von **1** mit 1-Hexynylmagnesiumbromid das Gemisch der tricyclischen Hexynylcarbinole in ähnlich guter Ausbeute wie mit Ethynylmagnesiumbromid. Da eine chromatographische Trennung der *cis*- und *trans*-Dirole **13** und **14** nicht möglich war, wurde die quecksilberkatalysierte Wasseranlagerung am Epimerengemisch untersucht. Alle Bemühungen in dieser Richtung scheiterten jedoch an der raschen Aromatisierung zum

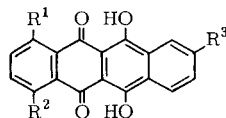
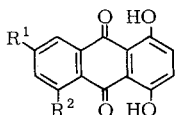


	R ¹	R ²	R ³
13	H	OH	C≡C(n-C ₄ H ₉)
14	OH	H	C≡C(n-C ₄ H ₉)
15	H	OCH ₃	C≡C(n-C ₄ H ₉)
16	OCH ₃	H	C≡C(n-C ₄ H ₉)
17	H	OH	C ₂ H ₅
18	OH	H	C ₂ H ₅

	R ¹	R ²
19	H	OH
20	OH	H
21	H	H



22



	R ¹	R ²
23	C≡C(n-C ₄ H ₉)	H
24	OH	H
25	C ₂ H ₅	H
26	H	H
27	H	OCH ₃
28	OCH ₃	H

	R ¹	R ²	R ³
29	H	H	CH ₂ CO(n-C ₄ H ₉)
30a	H	OCH ₃	C ₂ H ₅
30b	H	OH	C ₂ H ₅
31a	OCH ₃	H	C ₂ H ₅
31b	OH	H	C ₂ H ₅

Anthrachinon **23**. Bei Verwendung schwefelsaurer methanolischer Quecksilbersulfat-Lösungen entstanden außer **23** noch die epimeren Methylether **15** und **16**, die sich auch bei Behandlung von **13/14** mit methanolischer Salzsäure bildeten.

Um zu tetracyclischen Verbindungen zu gelangen, haben wir das Gemisch der tricyclischen Hexinylcarbinole **13/14** in Analogie zu beschriebenen Anellierungs-Methoden⁷⁾ mit 1-Methoxy-1,3-butadien umgesetzt. Nach oxidativer Aufarbeitung (Natronlauge/Luft) lieferte die chromatographische Auftrennung an Kieselgel die isomerenfreien *cis*- und *trans*-Diole **19** und **20** im Verhältnis 4 : 1. Als Nebenprodukte wurden die 7-Desoxyverbindung **21** und in sehr geringer Menge das Eliminierungsprodukt **22** isoliert.

Hydratisierungsversuche an den tetracyclischen Verbindungen **19** und **20** führten ebenso wie bei den Tricyclen **13** und **14** zur Aromatisierung von Ring A. Die intermediäre aromatische Hexinylverbindung wandelte sich jedoch rasch weiter um (DC-Kontrolle), und als Endprodukt wurde nur das Keton **29** aufgefunden. Bemerkenswert ist die nicht zum aromatischen Chromophor konjugierte Lage der Ketogruppe, was durch ein Singulett für die benzylicischen Methylenprotonen bei $\delta = 3.94$ im ¹H-NMR-Spektrum belegt wird.

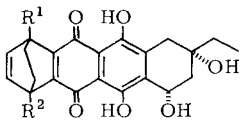
Weder die tricyclischen noch die tetracyclischen Hexinylcarbinole reagierten unter neutralen Bedingungen mit Quecksilberacetat.

β -Rhodomycinon

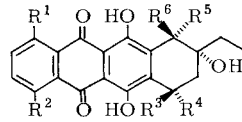
Die Mehrzahl der Anthracyclinone¹⁶⁾ trägt an C-9 eine Ethylgruppe, und wir haben deshalb das Hydroxyketon auch mit Ethylmagnesiumbromid umgesetzt. Bei tetracyclischen Ketonen waren ähnliche Versuche zuvor an der raschen Bildung von Magnesiumenolaten gescheitert, und es mußte der Umweg über die entsprechenden Vinylverbindungen beschritten werden¹⁷⁾. Unter den üblichen Bedingungen⁷⁾ verlief die Reaktion von **1** mit Ethylmagnesiumbromid zunächst nur unter Bildung von 1,4,6-Trihydroxyanthrachinon (**24**) und einer Reihe polarer farbloser Produkte, die offenbar durch Reaktion der chelierten Carbonylgruppen gebildet wurden. Bei gleichzeitiger Zugabe der Grignardverbindung und einer Lösung des Ketons **1** zu vorgekühltem Tetrahydrofuran konnten die gesuchten epimeren Diole **17** und **18** nach chromatographischer Trennung jedoch in 9- und 11proz. Ausbeute isoliert werden. Die früher beobachtete Selektivität bei der Grignard-Reaktion zugunsten der *cis*-Verbindungen geht bei der Umsetzung mit gesättigten Grignardverbindungen offenbar verloren.

Zur Anellierung des vierten Ringes konnte wieder die Diels-Alder-Reaktion der Tricyclen **17** und **18** mit cyclischen oder offenkettigen Dienen herangezogen werden. Zunächst wurde das *trans*-Diol **18** mit 1-Methoxy-1,3-butadien umgesetzt. Nach üblicher oxidativer Aufarbeitung erhielt man das 4,10-Didesoxy- α -rhodomycinon (**36**) in 83proz. Ausbeute. Durch Behandlung mit Trifluoressigsäure ließ sich das *trans*-Diol **36** zum entsprechenden 7,9-*cis*-Diol **35** epimerisieren, wodurch man in die Reihe der β -Rhodomycinone¹⁸⁾ gelangte. Auf der Stufe des tricyclischen *trans*-Diols **18** war die Epimerisierung noch von beträchtlicher Aromatisierung zum Anthrachinon **25** begleitet. Die Signallage der phenolischen Protonen in den ¹H-NMR-Spektren der Verbindungen **35** und **36** stimmt nahezu überein mit denen der entsprechenden

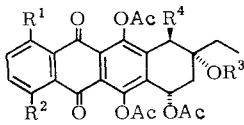
4-Desmethoxydaunomycinone mit Acetylseitenkette⁷⁾. Darin kommt der geringe Einfluß der Substituenten an C-9 auf die chemische Verschiebung der Phenolprotonen zum Ausdruck.



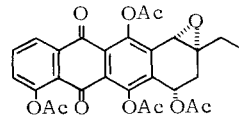
	R ¹	R ²
32	H	OCH ₃
33	OCH ₃	H



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
34	H	H	H	H	H	H
35	H	H	H	OH	H	H
	H	H	OH	H	H	H
37a	H	OCH ₃	H	OH	H	H
37b	H	OH	H	OH	H	H
37c	H	OH	H	COCF ₃	H	H
38a	OCH ₃	H	H	OH	H	H
38b	OH	H	H	OH	H	H
39 ²⁰⁾	H	OH	H	H	H	H
40	H	OH	H	OH	OH	H
41	OH	H	H	OH	OH	H
42	H	OH	H	OH	H	OH
43 ²⁰⁾	H	OH	H	H	H	OH
44 ²⁰⁾	H	OH	H	H	OH	H
45 ²⁰⁾	H	OH	OH	H	H	OH



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
37d	H	OAc	Ac	H
37e	H	OAc	Ac	Br
37f	H	OAc	H	H
37g	H	OAc	H	Br
38c	OAc	H	Ac	H
38d	OAc	H	Ac	Br



46

Um auch zu Verbindungen mit Substituenten an C-1 oder C-4 zu gelangen, wurde die Dienreaktion des *cis*-Diols **17** mit 1-Methoxy-1,3-cyclohexadien vorgenommen. Nach Luftoxidation in methanolischer Kalilauge wurde das Gemisch der überbrückten regioisomeren Verbindungen **32/33** ohne Trennung zur Abspaltung der Ethanobrücke auf 160 °C erhitzt. Die Aromatisierungsprodukte ließen sich leicht in die Regioisomeren **37a** (37%) und **38a** (46%) auftrennen. Die Strukturzuordnung war wieder durch den Vergleich der phenolischen OH-Signale in den ¹H-NMR-Spektren mit den vorausbe-rechneten Werten möglich (s. Tab. 1 und Lit.⁷⁾, und das polare Isomere **37a** ist als 13-Desoxodaunomycinon zu bezeichnen (**38a**: 13-Desoxoisodaunomycinon). Das α -L-Glycosid von **37a** mit Daunosamin konnte von *Smith* et al.¹⁹⁾ durch Reduktion des Daunorubicin-tosylhydrazons bereitet werden und wies eine mit dem Naturstoff Daunorubicin vergleichbare biologische Wirksamkeit auf.

Zur Synthese des β -Rhodomycinons (**42**) mußte noch der Methylether gespalten und eine Hydroxygruppe an C-10 eingeführt werden. Die Behandlung des Methylethers **37a** mit Aluminiumchlorid in Benzol lieferte neben 62% des gesuchten Phenols **37b** noch

geringe Mengen der Aromatisierungsprodukte **30 a** und **30 b**. Nur bei alkalischer Aufarbeitung des Aluminiumkomplexes ließ sich das hydroaromatische Triphenol **37 b** isolieren. Offenbar ist die oben schon mehrfach erwähnte Säurelabilität der tri- und tetracyclischen 9-Ethyl- und 9-Hexinylverbindungen auf die leichte Bildung des tertiären Carbeniumions an C-9 zurückzuführen, während die Ausbildung eines Kations an C-9 beim säurestabileren Daunomycinon durch die benachbarte Carbonylgruppe destabilisiert wird.

Die spektroskopischen Daten des Aromatisierungsprodukts **30 b** stimmten mit den Literaturangaben¹⁶⁾ überein und bestätigten auf chemischem Wege die für die Isomeren **37 a** und **38 a** getroffene Zuordnung.

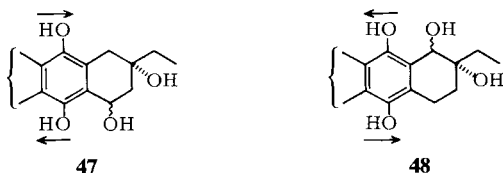
Zur Einführung der Hydroxygruppe an C-10 mußte die benzyliche OH-Gruppe an C-7 geschützt werden, um die Oxidation zur Ketogruppe zu vermeiden¹⁷⁾. Wir haben deshalb die lichtinduzierte Bromierung des Pentaacetats **37 d** untersucht und konnten ein chromatographisch einheitliches Bromid isolieren, dessen Verseifung mit Natronlauge neben Zersetzungsprodukten zum sterisch einheitlichen *all-cis*-Triol **40** (10-Epi- β -rhodomycinon) führte. Die Konfiguration des Bromids **37 e** ließ sich durch das ¹H-NMR-Spektrum nicht belegen, da alle Signale für die Protonen des hydrierten Ringes A offenbar durch eine langsame Konformationsumkehr stark verbreitert waren. Die einheitliche Bildung des 9,10-*cis*-Diols **40** deutet jedoch darauf hin, daß das Bromatom von der an C-10 weniger behinderten axialen Position eingetreten war und dann nach einem S_N2-Mechanismus zu **40** ausgetauscht wurde.

Zu Vergleichszwecken wurde auch der im Ring D isomere Methylether **38 a** mit Aluminiumchlorid zum Phenol **38 b** gespalten. In geringer Menge wurden bei dieser Reaktion wieder Aromatisierungsprodukte **31 a** und **31 b** isoliert. Nach Acetylierung von **38 b** zu **38 c**, Bromierung zu **38 d** und anschließender Verseifung erhielt man auch hier nur ein einziges Triol der *all-cis*-Konfiguration **41**.

Um das angestrebte Ziel der Synthese des β -Rhodomycinons mit *trans*-konfigurierten Hydroxygruppen an C-9 und C-10 zu erreichen, haben wir nach Möglichkeiten gesucht, die hohe Stereoselektivität bei der Bromierung in irgendeiner Form zu nutzen. Ein Ausweg schien sich in der Bromierung des Tetraacetats **37 f** anzubieten, gefolgt von der selektiven Bildung des Epoxids **46** aus dem intermediären Bromhydrin **37 g**. In der Tat erhielten wir auf diese Weise in guten Ausbeuten das einheitliche Epoxid **46**, das sich jedoch unter einer Vielzahl von Bedingungen nicht zum gewünschten 9,10-*trans*-Diol **42** öffnen ließ. Wir gelangten im Laufe unserer Untersuchungen zu der Erkenntnis (s. auch die nachstehende Mitteilung²⁰⁾), daß zur glatten Einführung der benzylichen Hydroxygruppen die Anwesenheit der benachbarten phenolischen OH-Gruppe eine Voraussetzung ist. So lieferte die Umsetzung des 7,9-*cis*-Diols mit Hexafluoracetanhydrid quantitativ nur ein Monotrifluoracetat **37 c**, das nach Bromierung, Behandlung mit Silber-trifluormethansulfonat und Verseifung ohne Zersetzung in racemisches β -Rhodomycinon **42** und 10-Epi- β -rhodomycinon **40** übergeführt wurde (Verhältnis etwa 1.5:1).

Wir sind den Konfigurationsbeweis für die Rhodomycinone bisher noch schuldig geblieben²¹⁾. In einer vorangegangenen⁷⁾ Mitteilung gelang der Nachweis, daß die chemische Verschiebung der Phenol-OH-Protonen in den ¹H-NMR-Spektren auch von der Art und Konfiguration der Substituenten in Benzylstellung abhängt. Mit Hilfe der

später²⁰⁾ beschriebenen Vergleichsverbindungen **39**, **43** und **44** kann der verschiebende Einfluß von axialen oder äquatorialen Hydroxygruppen auf die Lage der Signale der 6-OH- und 11-OH-Gruppen bezogen auf die Referenzsubstanzen **34** und **39** angegeben werden. Diese Daten sind in Tab. 2 zusammengestellt. Sie folgen bei genauerem Hinsehen ganz offensichtlich einem einheitlichen Trend. Das Signal der zur benzylicischen Hydroxygruppe jeweils unmittelbar benachbarten phenolischen OH-Gruppe wird zu tiefem Feld und das der gegenüberliegenden zu hohem Feld verschoben. Die Werte für axiale oder äquatoriale Hydroxygruppen sind dabei erwartungsgemäß nicht gleich, da äquatoriale Hydroxygruppen einen zusätzlichen Einfluß durch Wasserstoffbrücken ausüben, der sich – wie Tab. 2 sehr deutlich zeigt – nur auf die unmittelbar benachbarten Phenol-OH-Signale auswirkt (z. Beispiel 6-OH für **35/36**; 11-OH für **43/44**). Die Richtung der Verschiebung zu hohem oder tiefem Feld ist in den Partialformeln **47** und **48** angegeben.



Tab. 2. Einfluß von axialen und äquatorialen Hydroxygruppen an C-7 oder C-10 auf die chemische Verschiebung der phenolischen OH-Signale im ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 270 MHz, δ in ppm)

Konfiguration der benzylicischen OH-Gruppe	Verbindung	6-OH	Δδ	11-OH	Δδ
	34	13.53		13.56	
7a	35	13.65	+0.12	13.38	-0.18
7c	36	13.96	+0.43	13.37	-0.19
	39	12.85		13.69	
7a	37b	13.00	+0.15	13.54	-0.15
10a	43	12.75	-0.10	13.85	+0.16
10e	44	12.70	-0.15	14.03	+0.34

Die Werte der Tab. 2 können dazu benutzt werden, die Verschiebungen der Phenol-OH-Signale der Trioole **40**, **42** und **45**²⁰⁾ vorzuberechnen. Der Vergleich dieser Werte mit den gemessenen Signallagen ist in Tab. 3 wiedergegeben.

Tab. 3. Berechnete und gefundene Werte für die phenolischen OH-Signale im ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 270 MHz, δ in ppm)

	6-OH	(berechnet)	11-OH	(berechnet)
40	12.87	(12.85)	14.19	(13.88)
42	12.89	(12.90)	13.59	(13.70)
45 ²⁰⁾	13.16	(13.18)	13.61	(13.66)

Die Triole liegen sicherlich nicht in der gleichen Konformation vor wie die Diole. Dennoch zeigen die berechneten mit den gemessenen Signallagen eine Übereinstimmung, die für eine Zuordnung mit herangezogen werden kann.

Zusätzlich besteht natürlich die Möglichkeit zur Konformationsanalyse über die Kopplungskonstanten der Protonen des Ringes A. Ein äquatoriales Proton an C-10 kann in der Regel an einer W-Kopplung von 1–2 Hz mit 8e-H erkannt werden. Dagegen führt die *trans*-diaziale Wechselwirkung eines axialen Protons an C-7 mit 8a-H immer zu einer großen Kopplungskonstanten von 7–10 Hz. Die Konstitution des β -Rhodomycinons (**42**) wurde außerdem durch die nachstehend beschriebene unabhängige Synthese bewiesen²⁰.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Apparat der Fa. Elektrothermal. – UV-Spektren (in Methanol): Zeiss Spektralphotometer DMR 10. – IR-Spektren (als KBr-Presslinge): Perkin-Elmer-Gerät 297. – ¹H-NMR-Spektren (in CDCl₃, Tetramethylsilan als innerer Standard): Bruker WH 270 (270 MHz). – Massenspektren: Varian-MAT-Gerät CH 7 (70 eV). Schichtchromatographie: 1 mm Kieselgel 60 (Schleicher & Schüll).

(±)-2-Methoxydaunomycinon (**8**): Ein Gemisch aus 100 mg (0.31 mmol) *cis*-Diol **27**) und 300 mg (1.3 mmol) 1,3-Dimethoxy-1,3-cyclohexadien⁹) wurde in 3 ml Dichlormethan 2 h gerührt, dann unter Rühren in 30 ml 0.5proz. methanolische Kalilauge gegossen und noch 10 min an der Luft gerührt. Nach dem Ansäuern mit Eisessig wurde mit 100 ml Wasser verdünnt und die Lösung dreimal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert. Durch Schichtchromatographie des eingengten Extrakts (Dichlormethan/Ether/Methanol 86:10:4) wurden die im Ring D überbrückten Vorstufen **4** und **5** getrennt. Die Thermolyse der polaren Fraktion **4** (150 °C, 10 min) lieferte nach Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether 20 mg (15%) **8** mit Schmp. 203 °C.

IR: 1712 (C=O), 1615 (Chinon, cheliert), 1590 cm⁻¹. – UV: λ_{\max} (lg ϵ) = 231 (4.52), 273 (4.26), 300 sh (3.96), 470 (4.04), 494 (4.03), 529 nm (3.75). – ¹H-NMR: δ = 2.15 (dd, J_{gem} = 14.5, $J_{7e,8a}$ = 5.0 Hz; 1H, 8a-H), 2.35 (dt, J_{gem} = 14.5, $J_{7e,8e}$ = 2.1, $J_{8e,10e}$ = 2.0 Hz; 1H, 8e-H), 2.43 (s; 3H, COCH₃), 2.93 (d; J_{gem} = 18.6 Hz; 1H, 10a-H), 3.18 dd (J_{gem} = 18.6, $J_{8e,10e}$ = 2.0 Hz; 1H, 10e-H), 3.63 (breit, 1H, 7-OH), 4.01 (s; 3H, OCH₃), 4.03 (s; 3H, OCH₃), 4.56 (breit; 1H, 9-OH), 5.33 (breites d, J = 5 Hz; 1H, 7e-H), 6.82 (d, $J_{1,3}$ = 2.4 Hz; 1H, 3-H), 7.52 (d, $J_{1,3}$ = 2.4 Hz; 1H, 1-H), 13.20 (s; 1H, 11-OH), 14.14 (s; 1H, 6-OH). – MS (175 °C): m/e = 429 (24%, M + 1), 428 (100, M⁺), 412 (16), 410 (16, M – H₂O), 392 (68, M – 2 H₂O), 374 (44), 367 (99).

(±)-3-Methoxyisodaunomycinon (**9**): Durch Erhitzen der weniger polaren Fraktion **5** (s. oben) auf 150 °C (10 min) erhielt man nach Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether 29 mg (22%) **9** mit Schmp. 219 °C.

IR: 1712 (C=O), 1615 (Chinon, cheliert), 1590 cm⁻¹. – UV: λ_{\max} (lg ϵ) = 233 (4.55), 275 (4.27), 305 sh, 477 (4.06), 492 sh, 529 nm (3.76). – ¹H-NMR: δ = 2.18 (dd, J_{gem} = 14.4, $J_{7e,8a}$ = 4.9 Hz; 1H, 8a-H), 2.33 (dt, J_{gem} = 14.4 Hz; $J_{7e,8e}$ = 2.2, $J_{8e,10e}$ = 2.0 Hz; 1H, 8e-H), 2.44 (s; 3H, COCH₃), 2.94 (d, J_{gem} = 18.6 Hz; 1H, 10a-H), 3.20 (dd, J_{gem} = 18.6, $J_{8e,10e}$ = 2.0 Hz; 1H, 10e-H), 3.86 (breit, 1H, 7-OH), 4.01 (s; 3H, OCH₃), 4.03 (s; 3H, OCH₃), 4.58 (breit; 1H, 9-OH), 5.28 (m; $\nu_{1/2}$ = 10 Hz; 1H, 7-H), 6.80 (dd, $J_{2,4}$ = 2.4 Hz; 1H, 2-H), 7.50 (d, $J_{2,4}$ = 2.4 Hz; 1H, 4-H), 13.45 (s; 1H, 6-OH), 13.85 (s; 1H, 11-OH). – MS (260 °C): m/e = 429 (16%, M + 1), 428 (67, M⁺), 412 (16), 394 (14), 393 (56), 392 (100, M – 2 H₂O), 374 (72), 367 (64).

9t-Acetyl-7,8,9,10-tetrahydro-6,7r,9c,11-tetrahydroxy-2,3-dimethyl-5,12-naphthacenchinon (10): Ein Gemisch aus 50 mg (0.16 mmol) *cis*-Diol 2⁷⁾, 1 g (12 mmol) 2,3-Dimethyl-1,3-butadien und 1 ml Dichlormethan wurde 72 h im evakuierten Kolben bei 50 °C gerührt und dann mit 5 ml Dichlormethan und 1 ml Methanol verdünnt. Man gab die Lösung unter Rühren tropfenweise zu 50 ml 1proz. Natronlauge, rührte unter Luftzutritt noch 5 min bei 60 °C und säuerte nach dem Abkühlen mit verd. Salzsäure an. Das Gemisch wurde zweimal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Die schichtchromatographische Trennung (Dichlormethan/Ether 9: 1) lieferte 15 mg (24%) **10** mit Schmp. 208 °C (Petrolether).

IR: 3510 (OH), 1698 (C=O), 1625 (Chinon, cheliert), 1588 cm⁻¹. – UV: λ_{\max} (lg ϵ) = 225 (4.28), 264 (4.55), 289 (3.99), 457 sh (3.93), 479 (3.99), 509 nm (3.80). – ¹H-NMR: δ = 2.17 (dd, $J_{\text{gem}} = 14.5$, $J_{7c,8a} = 4.9$ Hz; 1H, 8a-H), 2.35 (dt, $J_{\text{gem}} = 14.5$, $J_{8c,10c} = 2.1$, $J_{7c,8c} = 1.9$ Hz; 1H, 8e-H), 2.44 (s; 3H, COCH₃), 2.46 (s; 6H, 2 CH₃), 2.93 (d, $J_{\text{gem}} = 18.6$ Hz; 1H, 10a-H), 3.18 (dd, $J_{\text{gem}} = 18.6$, $J_{8c,10c} = 2.1$ Hz; 1H, 10e-H), 3.81 (breit, 1H, 7-OH), 4.60 (breit, 1H, 9-OH), 5.30 (breites d, $J = 5$ Hz; 1H, 7e-H), 8.04 (s; 2H, 1-, 4-H), 13.32 (s; 1H, 11-OH), 13.61 (s; 1H, 6-OH). – MS (140 °C): $m/e = 397$ (26%, M + 1), 396 (100, M⁺), 378 (15, M – H₂O), 370 (13, M – 2 H₂O), 360 (73), 335 (97).

3,11-Dimethoxy-3-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-4,6,13-trihydroxy-1,4-methanoanthra[2,3-c]oxepin-7,12-dion (12): Ein Gemisch aus 50 mg (0.16 mmol) *trans*-Diol 3⁷⁾ und 100 mg (etwa 0.7 mmol) 1-Methoxy-1,3-cyclohexadien wurde 16 h bei 60 °C gerührt. Das Rohprodukt wurde zur Oxidation mit 20 ml 0.5proz. methanolischer Kalilauge versetzt, 10 min an der Luft gerührt und dann mit konz. Salzsäure angesäuert. Die dabei gebildeten, im Ring D noch überbrückten Acetale wurden schichtchromatographisch getrennt (Dichlormethan/Ether 9: 1) und beide Produkte separat 10 min auf 160 °C erhitzt. Das weniger polare Acetal **12** war mit einer aus 7-Epidaurinomycinon⁷⁾ durch Behandlung mit methanolischer Salzsäure erhaltenen Probe identisch. Ausb. an **12**: 21 mg (33%); Schmp. 210 °C (Zers.).

IR: 3545 (OH), 1616 (Chinon, cheliert), 1585 cm⁻¹. – UV: λ_{\max} (lg ϵ) = 218 (4.24), 235 (4.39), 251 (4.27), 292 (3.69), 478 (3.95), 496 (3.94), 531 nm (3.64). – ¹H-NMR: δ = 1.26 (s; 3H, CH₃), 1.94 (d, $J_{\text{gem}} = 10.9$ Hz; 1H, 14a-H), 2.66 (ddd, $J_{\text{gem}} = 10.9$, $J_{1c,14c} = 5.8$, $J_{5c,14c} = 1.5$ Hz; 1H, 14c-H), 3.10 (d, $J_{\text{gem}} = 19.2$ Hz; 1H, 5a-H), 3.23 (s; 1H, 4-OH), 3.25 (dd, $J_{\text{gem}} = 19.2$, $J_{5c,14c} = 1.5$ Hz; 1H, 5e-H), 3.37 (s; 3H, 3-OCH₃), 4.09 (s; 3H, 11-OCH₃), 5.54 (d, $J_{1c,14c} = 5.8$ Hz; 1H, 1e-H), 7.38 (dd, $J_{9,10} = 8.2$, $J_{8,10} = 1.2$ Hz; 1H, 10-H), 7.77 (t, $J_{9,10} = 8.2$, $J_{8,9} = 7.4$ Hz; 1H, 9-H), 8.03 (dd, $J_{8,9} = 7.4$, $J_{8,10} = 1.2$ Hz; 1H, 8-H), 13.16 (s; 1H, 6-OH), 13.58 (s; 1H, 13-OH). – MS: $m/e = 412$ (13%, M⁺), 381 (13), 380 (51, M – CH₃OH), 338 (100).

3,8-Dimethoxy-3-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-4,6,13-trihydroxy-1,4-methanoanthra[2,3-c]oxepin-7,12-dion (11): An dem polaren Acetal (s. oben) wurden 18 mg (28%) mit Schmp. 220 °C (Zers.) gewonnen.

IR: 3545 (OH), 1619 (Chinon, cheliert), 1585 cm⁻¹. – UV: λ_{\max} (lg ϵ) = 219 (4.18), 235 (4.33), 252 (4.21), 289 (3.69), 477 (4.90), 495 (4.89), 530 nm (3.63). – ¹H-NMR: Identisch mit dem Spektrum von **12** bis auf die Lage der Phenolsignale $\delta = 13.18$ (s; 1H, 13-OH), 13.52 (s; 1H, 6-OH). – MS (180 °C): $m/e = 412$ (11%, M⁺), 381 (16), 380 (67, M – CH₃OH).

3t-(1-Hexinyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1r,3c,5,8-tetrahydroxy-9,10-anthrachinon (13) und 3c-(1-Hexinyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1r,3t,5,8-tetrahydroxy-9,10-anthrachinon (14): Eine Lösung von Ethylmagnesiumbromid (bereitet aus 1.92 g (80 mmol) Magnesium und 8.80 g (80 mmol) Ethylbromid) in 75 ml Tetrahydrofuran (THF) wurde mit 7.50 g (91 mmol) 1-Hexin in 50 ml THF versetzt und 30 min gerührt. Nach Abkühlen auf 0 °C wurden 1.10 g (4 mmol) des Ketons 1⁷⁾ in 50 ml THF rasch zugegeben und dann noch 10 min gerührt. Die Reaktionslösung wurde in 400 ml eiskalte 0.5proz. Natronlauge eingerührt, nach 10 min mit 200 ml Dichlormethan versetzt und mit verd.

Salzsäure bis zur Rotfärbung angesäuert. Die organische Phase wurde noch zweimal mit je 200 ml Wasser gewaschen, dann i. Vak. bei 30 °C eingengt und in 100 ml 0.5proz. Natronlauge aufgenommen. Man leitete 10 min Luft durch die Lösung und säuerte mit verd. Salzsäure an. Die öli- gen Produkte wurden mit Dichlormethan extrahiert und ohne Charakterisierung weiter verarbei- tet, da eine chromatographische Trennung nicht möglich war. Rohausb. 1.17 g (82%).

3 t-(1-Hexinyl)-1,2,3,4-tetrahydro-3 c,5,8-trihydroxy-1 r-methoxy-9,10-anthrachinon (15): Eine Lösung von 117 mg der Hexinylcarbinole **13/14** wurde in einem Gemisch aus 10 ml Dichlorme- than, 50 ml Methanol und 1 ml konz. Salzsäure 10 min bei 60 °C gerührt. Nach Verdünnen mit 100 ml Eiswasser wurde mit 30 ml Dichlormethan extrahiert und das Produktgemisch schicht- chromatographisch (Dichlormethan) aufgetrennt. Aus der mittleren Fraktion erhielt man 36 mg (24% bezogen auf **1**) des *cis*-Produkts **15** mit Schmp. 112 °C.

IR: 1615 cm^{-1} (Chinon, cheliert). – UV: λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 215 (4.52), 280 (3.83), 480 (3.78), 509 (3.82), 549 nm (3.59). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 0.92 (t, J = 7.1 Hz; 3H, 16-H), 1.35–1.59 (m; 4H, 15-, 14-H), 1.93 (dd, J_{gem} = 14.8, $J_{1e,2a}$ = 4.1 Hz; 1H, 2a-H), 2.25 (t, J = 6.9 Hz; 2H, 13-H), 2.72 (dt, J_{gem} = 14.8, $J_{1e,2e}$ = 2.0, $J_{2e,4e}$ = 1.8 Hz; 1H, 2e-H), 2.76 (dd, J_{gem} = 20.0, $J_{1e,4a}$ = 1.2 Hz; 1H, 4a-H), 3.46 (dd, J_{gem} = 20.0, $J_{2e,4e}$ = 1.8 Hz; 1H, 4e-H), 3.59 (s; 3H, OCH₃), 4.66 (breit; 1H, 3-OH), 4.70 (ddd, $J_{1e,2a}$ = 4.1, $J_{1e,2e}$ = 2.0, $J_{1e,4a}$ = 1.2 Hz; 1H, 1e-H), 7.25 (s; 2H, Aromaten-H), 12.50 (s; 1H, OH), 12.59 (s; 1H, OH). – MS (130 °C): m/e = 370 (5%, M⁺), 338 (34, M – CH₃OH), 321 (28), 320 (93, M – CH₃OH, – H₂O).

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_6$ (370.4) Ber. C 68.10 H 5.99 Gef. C 68.14 H 6.00

3 c-(1-Hexinyl)-1,2,3,4-tetrahydro-3 t,5,8-trihydroxy-1 r-methoxy-9,10-anthrachinon (16): Aus der polarsten Fraktion der Chromatographie (s. oben) wurden 8 mg (5.4% bezogen aus **1**) des *trans*-Produkts **16** mit Schmp. 118 °C isoliert.

IR: 3495 (OH), 1615 cm^{-1} (Chinon, cheliert). – UV: λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 215 (4.15), 277 (3.86), 475 (3.75), 508 (3.79), 548 nm (3.55). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 0.90 (t, J = 7.1 Hz; 3H, 16-H), 1.31–1.56 (m; 4H, 14-, 15-H), 2.06 (breit; 1H, 3-OH), 2.19 (t; J = 6.8 Hz; 2H, 13-H), 2.30 (breites d, $J_{1,2}$ = 5.8 Hz; 2H, 2-H), 2.91 (breites d, J_{gem} = 18.8 Hz; 1H, 4-H), 3.13 (breites d, J_{gem} = 18.8 Hz; 1H, 4'-H), 3.56 (s; 3H, OCH₃), 4.68 (breites t, $J_{1,2}$ = 5.8 Hz; 1H, 1a-H), AB-Signal (δ_{A} = 7.20, δ_{B} = 7.22, J_{AB} = 9.4 Hz; 2H, 6-, 7-H), 12.46 (s; 1H, OH), 12.61 (s; 1H, OH). – MS (130 °C): m/e = 371 (6%, M + 1), 370 (22, M⁺), 340 (17), 339 (14), 338 (60, M – CH₃OH), 321 (17), 320 (57, M – CH₃OH, – H₂O).

6-(1-Hexinyl)-1,4-dihydroxy-9,10-anthrachinon (23): Aus der unpolaren Fraktion der Chromatographie (s. oben) wurden 24 mg (19%) des Aromaten **23** mit Schmp. 109 °C isoliert.

IR: 2220 (C≡C), 1625 (Chinon, cheliert), 1590 cm^{-1} . – UV: λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 227 (4.45), 272 (4.54), 297 sh (4.13), 367 (3.56), 484 (3.98), 516 nm (3.72). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 0.98 (t, J = 7.2 Hz; 3H, CH₃), 1.44–1.70 (m; 4H, 14-, 15-H), 2.49 (t, J = 6.9 Hz; 2H, 13-H), 7.33 (s; 2H, 2-, 3-H), 7.78 (dd, $J_{7,8}$ = 8.0, $J_{5,7}$ = 1.8 Hz; 1H, 7-H), 8.27 (d, $J_{7,8}$ = 8.0 Hz; 1H, 8-H), 8.32 (d, $J_{5,7}$ = 1.8 Hz; 1H, 5-H), 12.86 (s; 1H, OH), 12.92 (s; 1H, OH).

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (320.3) Ber. C 74.99 H 5.03 Gef. C 74.98 H 4.99

3 t-Ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-1 r,3 c,5,8-tetrahydroxy-9,10-anthrachinon (17): Die Lösungen von 40 mmol Ethylmagnesiumbromid in 50 ml THF und von 1.10 g (4 mmol) Keton **1** in 60 ml THF wurden gleichzeitig unter starkem Rühren in 200 ml auf –40 °C gekühltes THF eingetro- pft. Man ließ die Lösung auf 0 °C kommen und goß auf ein Gemisch aus 200 g Eis und 50 ml 1 N NaOH. Das Gemisch wurde mit 200 ml Dichlormethan versetzt und unter starkem Rühren mit verd. Salz- säure neutralisiert. Der Dichlormethanextrakt wurde i. Vak. auf 50 ml eingengt, mit 100 ml 0.5 N NaOH versetzt und unter Luftdurchleiten gerührt. Nach 5 min wurde erneut mit verd. Salzsäure angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Die Lösung wurde i. Vak. eingedampft und der

Rückstand schichtchromatographisch aufgetrennt (Dichlormethan/Ether 8:2). Aus der unpolaren Fraktion kristallisierten aus Ether 108 mg (9%) des *cis*-Diols **17** mit Schmp. 161 °C.

IR: 1610 (Chinon, cheliert), 1567, 1450 cm^{-1} . – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 215 (4.60), 280 (3.97), 480 (3.83), 508 (3.87), 545 nm (3.63). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.06 (t, J = 7.4 Hz; 3 H, CH_2CH_3), 1.71 (mc; 2 H, CH_2CH_3), 1.76 (dd, J_{gem} = 14.9, $J_{1e,2a}$ = 5.0 Hz; 1 H, 2 a-H), 2.30 (dt, J_{gem} = 14.9, $J_{1e,2e}$ = 2.1, $J_{2e,4e}$ = 2.1 Hz; 1 H, 2 e-H), 2.42 (dd, J_{gem} = 19.7, $J_{1e,4a}$ = 1.2 Hz; 1 H, 4 a-H), 3.04 (dd, J_{gem} = 19.7, $J_{2e,4e}$ = 2.1 Hz; 1 H, 4 e-H), 3.24 (breit, 2 H, 2 OH), 5.11 (breites d, $J_{1e,2a}$ = 5.0 Hz; 1 H, 1 e-H), 7.25 (s; 2 H, Aromaten-H), 12.516 (s; 1 H, OH), 12.521 (s; 1 H, OH). – MS (115 °C): m/e = 304 (34%, M^+), 287 (36), 286 (100, $\text{M} - \text{H}_2\text{O}$), 268 (52, $\text{M} - 2 \text{H}_2\text{O}$).

3c-Ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-1r,3t,5,8-tetrahydroxy-9,10-anthrachinon (**18**): Aus der polaren Zone der Schichtchromatographie (s. oben) kristallisierten (Ether) 135 mg (11%) des *trans*-Diols **18** mit Schmp. 168 °C. – IR: 3530 (OH), 3460 (OH), 1612 (Chinon, cheliert), 1455 cm^{-1} . – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 215 (4.60), 278 (3.98), 480 (3.83), 507 (3.87), 544 nm (3.64). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.05 (t, J = 7.6 Hz; 3 H, CH_2CH_3), 1.24 (breit, 1 H, OH), 1.70 (dd, J_{gem} = 13.7, $J_{1a,2a}$ = 9.7 Hz; 1 H, 2 a-H), 1.72 (q, J = 7.6 Hz; 2 H, CH_2CH_3), 2.31 (ddd, J_{gem} = 13.7, $J_{1a,2e}$ = 6.6, $J_{2e,4e}$ = 2.7 Hz; 1 H, 2 e-H), 2.56 (dd, J_{gem} = 19.6, $J_{1a,4a}$ = 2.6 Hz; 1 H, 4 a-H), 2.82 (dt, J_{gem} = 19.6, $J_{2e,4e}$ = 2.7, $J_{1a,4e}$ = 1.2 Hz; 1 H, 4 e-H), 4.08 (breit, 1 H, OH), 5.21 (dddd, $J_{1a,2a}$ = 9.7, $J_{1a,2e}$ = 6.6, $J_{1a,4a}$ = 2.6, $J_{1a,4e}$ = 1.2 Hz; 1 H, 1 a-H), 7.25 (s; 2 H, Aromaten-H), 12.47 (s; 1 H, OH), 12.54 (s; 1 H, OH). – MS (120 °C): m/e = 304 (21%, M^+), 287 (14), 286 (77, $\text{M} - \text{H}_2\text{O}$), 268 (53, $\text{M} - 2 \text{H}_2\text{O}$), 258 (27), 257 (100).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_6$ (304.3) Ber. C 63.15 H 5.30 **17**: Gef. C 62.88 H 5.18

18: Gef. C 62.95 H 5.16

6-Ethyl-1,4-dihydroxy-9,10-anthrachinon (**25**): 30 mg eines Gemisches aus **17** und **18** wurden mit 1 ml konz. Salzsäure erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde abgesaugt und aus Dichlormethan/Petrolether kristallisiert. Ausb. quantitativ; Schmp. 123 °C.

IR: 1625 (Chinon, cheliert), 1591, 1450, 1238 cm^{-1} . – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 208 (4.30), 225 (4.35), 258 (4.42), 281 (3.96), 465 (3.89), 477 (3.91), 510 nm (3.69). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.34 (t, J = 7.4 Hz; 3 H, CH_2CH_3), 2.85 (q, J = 7.4 Hz; 2 H, CH_2CH_3), 7.30 (s; 2 H, 2-, 3-H), 7.65 (dd, $J_{7,8}$ = 8.0, $J_{5,7}$ = 1.8 Hz; 1 H, 7-H), 8.15 (d, $J_{5,7}$ = 1.8 Hz; 1 H, 5-H), 8.24 (d, $J_{7,8}$ = 8.0 Hz; 1 H, 8-H), 12.90 (s; 1 H, OH), 12.94 (s; 1 H, OH).

9t-(1-Hexinyl)-7,8,9,10-tetrahydro-6,7r,9c,11-tetrahydroxy-5,12-naphthacenchinon (**19**): Eine Lösung von 470 mg des Gemisches der Hexinylcarbinole **13/14** in 4 ml Dichlormethan wurde mit 0.5 g (6 mmol) 1-Methoxy-1,3-butadien versetzt und 24 h stehengelassen. Die Lösung wurde bei Raumtemp. i. Vak. eingedampft, in 5 ml Dichlormethan und 15 ml Methanol aufgenommen, mit 100 ml 0.5proz. Natronlauge versetzt und 30 min unter Luftzutritt gerührt. Nach Ansäuern mit verd. Salzsäure wurde mit 30 ml Dichlormethan extrahiert, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand schichtchromatographisch aufgetrennt (Dichlormethan/Ether 95:5). Aus der polaren, vierten Fraktion kristallisierten aus Petrolether 108 mg **19** (17% bezogen auf **1**) mit Schmp. 139 °C.

IR: 1625 (Chinon, cheliert), 1588 cm^{-1} . – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 226 sh, 250 (4.59), 285 (3.92), 458 sh (3.93), 482 (3.98), 510 nm (3.77). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 0.91 (t, J = 7.0 Hz; 3 H, CH_3), 1.33–1.57 (m; 4 H, 16-, 17-H), 2.24 (t, J = 7.0 Hz; 2 H, 15-H), 2.25 (dd, J_{gem} = 14.3, $J_{7e,8a}$ = 5.2 Hz; 1 H, 8 a-H), 2.59 (ddd, J_{gem} = 14.3, $J_{7e,8e}$ = 3.0, $J_{8e,10e}$ = 1.5 Hz; 1 H, 8 e-H), 2.97 (d, J_{gem} = 18.7 Hz; 1 H, 10 a-H), 3.43 (dd, J_{gem} = 18.7, $J_{8e,10e}$ = 1.5 Hz; 1 H, 10 e-H), 5.24 (dd, $J_{7e,8a}$ = 5.2, $J_{7e,8e}$ = 3.0 Hz; 1 H, 7 e-H), 7.78–7.83 (m; 2 H, 2-, 3-H), 8.26–8.31 (m; 2 H, 1-, 4-H), 13.29 (s; 1 H, 11-OH), 13.62 (s; 1 H, 6-OH). – MS (170 °C): m/e = 407 (10%, $\text{M} + 1$), 406 (37, M^+), 390 (18), 389 (21), 388 (71, $\text{M} - \text{H}_2\text{O}$), 370 (71, $\text{M} - 2 \text{H}_2\text{O}$), 364 (67), 254 (100).

9c-(1-Hexinyl)-7,8,9,10-tetrahydro-6,7r,9t,11-tetrahydroxy-5,12-naphthacenchinon (20): Aus der dritten Fraktion der Chromatographie (s. oben) kristallisierten 28 mg (4.3% bezogen auf **1**) des *trans*-Diols **20** mit Schmp. 102 °C (Petrolether).

IR: 3510 (OH), 3120 (OH), 1625 (Chinon, cheliert), 1588 cm⁻¹. – UV: λ_{\max} (lg ϵ) = 229 sh, 251 (4.59), 285 (3.94), 458 sh (3.93), 481 (3.98), 512 nm (3.78). – ¹H-NMR: δ = 0.90 (t, J = 7.0 Hz; 3H, CH₃), 1.34–1.56 (m; 4H, 16-, 17-H), 2.04 (breit; 1H, OH), 2.21 (dd, J_{gem} = 13.4, $J_{7a,8a}$ = 8.2 Hz; 1H, 8a-H), 2.23 (t, J = 7.0 Hz; 2H, 15-H), 2.58 (dd, J_{gem} = 13.4, $J_{7a,8e}$ = 6.7 Hz; 1H, 8e-H), 3.16 (s; 2H, 10-H), 4.07 (breit, 1H, OH), 5.31 (breites t, J = 7 Hz; 1H, 7e-H), 7.78–7.83 (m; 2H, 2-, 3-H), 8.27–8.32 (m; 2H, 1-, 4-H), 13.34 (s; 1H, 11-OH), 13.85 (s; 1H, 6-OH). – MS (195 °C): m/e = 407 (21%, M + 1), 406 (80, M⁺), 390 (15), 389 (34), 388 (91, M – H₂O), 370 (23, M – 2 H₂O), 254 (100).

9-(1-Hexinyl)-7,8,9,10-tetrahydro-6,9,11-trihydroxy-5,12-naphthacenchinon (21): Aus der zweiten Fraktion der Chromatographie (s. oben) kristallisierten 76 mg (12% bezogen auf **1**) mit Schmp. 135 °C (Petrolether).

IR: 1620 (Chinon, cheliert), 1588 cm⁻¹. – UV: λ_{\max} (lg ϵ): 228 (4.25), 250 (4.56), 255 sh (4.55), 287 (3.88), 454 sh (3.91), 482 (4.00), 501 sh (3.86), 512 nm (3.84). – ¹H-NMR: δ = 0.87 (t, J = 7.0 Hz; 3H, CH₃), 1.24–1.53 (m; 4H, 16-, 17-H), 2.09 (breites t, J = 6.4 Hz; 2H, 8-H), 2.19 (t, J = 7.0 Hz; 2H, 15-H), 2.89–3.23 (m; 4H, 7-H, 10-H), 7.74–7.79 (m; 2H, 2-, 3-H), 8.17–8.24 (m; 2H, 1-, 4-H), 13.32 (s; 1H, OH), 13.33 (s; 1H, OH).

9-(1-Hexinyl)-7,8-dihydro-6,7,11-trihydroxy-5,12-naphthacenchinon (22): Aus der ersten, unpolarsten Fraktion der Chromatographie (s. oben) kristallisierten 6 mg (1% bezogen auf **1**) mit Schmp. 129 °C (Petrolether).

IR: 2210 (C≡C), 1620 (Chinon, cheliert), 1600, 1589 cm⁻¹. – UV: λ_{\max} (lg ϵ) = 205 (4.27), 284 (4.35), 483 sh (3.99), 510 (4.06), 545 nm (3.86). – ¹H-NMR: δ = 0.96 (t, J = 7.0 Hz; 3H, CH₃), 1.40–1.65 (m; 4H, 16-, 17-H), 2.44 (t, J = 6.8 Hz; 2H, 15-H), 2.73 (ddd; J_{gem} = 18.6, $J_{7e,8a}$ = 6.0, $J_{8a,10}$ = 2.5 Hz; 1H, 8a-H), 2.88 (dd, J_{gem} = 18.6, $J_{7e,8e}$ = 2.4 Hz; 1H, 8e-H), 5.32 (dd, $J_{7c,8a}$ = 6.0, $J_{7c,8c}$ = 2.4 Hz; 1H, 7e-H), 7.23 (d, $J_{8a,10}$ = 2.5 Hz; 1H, 10-H), 7.79–7.86 (m; 2H, 2-, 3-H), 8.27–8.36 (m; 2H, 1-, 4-H), 13.41 (s; 1H, OH), 13.50 (s; 1H, OH). – MS (150 °C): m/e = 389 (3%, M + 1), 388 (13, M⁺), 372 (11), 371 (51), 370 (100, M – H₂O).

6,11-Dihydroxy-8-(2-oxohexyl)-5,12-naphthacenchinon (29): Eine Lösung von 1 g Quecksilber(II)-oxid in 1.6 ml konz. Schwefelsäure und 40 ml Wasser wurde bei 60 °C mit 40 ml Aceton verdünnt. Zu dieser Lösung gab man 220 mg des Gemisches der tetracyclischen Hexinylcarbinole **19/20** in 40 ml Aceton und rührte 1 h bei 60 °C. Nach Verdünnen mit 200 ml 1 N HCl wurde mit 50 ml Dichlormethan extrahiert und die Lösung i. Vak. eingengt. Der Rückstand wurde in 20 ml Dichlormethan gelöst und zur Abtrennung polarer Beimengungen über eine kurze Kieselgelsäule (3 cm) filtriert. Aus Petrolether kristallisierten 149 mg (71%) des Ketons **29** mit Schmp. 201 °C.

IR: 1711 (C=O), 1625 (Chinon, cheliert), 1585, 1510 cm⁻¹. – UV: λ_{\max} (lg ϵ) = 217 (4.11), 263 (4.79), 449 (4.04), 479 (4.23), 514 nm (4.18). – ¹H-NMR: δ = 0.91 (t, J = 7.4 Hz; 3H, CH₃), 1.32 (sext, J = 7.4 Hz; 2H, 17-H), 1.61 (quint, J = 7.4 Hz; 2H, 16-H), 2.53 (t, J = 7.4 Hz; 2H, 15-H), 3.94 (s; 2H, 13-H), 7.64 (dd, $J_{9,10}$ = 8.2, $J_{7,9}$ = 1.8 Hz; 1H, 9-H), 7.77–7.85 (m; 2H, 2-, 3-H), 8.25 (d, $J_{7,9}$ = 1.8 Hz; 1H, 7-H), 8.40 (d, $J_{9,10}$ = 8.2 Hz; 1H, 10-H), 8.41–8.48 (m; 2H, 1-, 4-H), 15.11 (s; 1H, OH), 15.12 (s; 1H, OH).

C₂₄H₂₀O₅ (388.4) Ber. C 74.22 H 5.19 Gef. C 74.12 H 5.19

9c-Ethyl-7,8,9,10-tetrahydro-6,7r,9t,11-tetrahydroxy-5,12-naphthacenchinon (36): Ein Gemisch aus 50 mg (0.16 mmol) *trans*-Diol **18**, 100 mg (1.2 mmol) 1-Methoxy-1,3-butadien und 2 ml Dichlormethan wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt, mit 5 ml Methanol und 20 ml 1 N NaOH versetzt und 5 min unter Luftzutritt gerührt. Nach dem Ansäuern wurde mit Dichlormethan ex-

trahiert und das Produkt **36** aus wenig Dichlormethan/Petrolether kristallisiert. Ausb. 48 mg (83%); Schmp. 202°C.

IR: 3530 (OH), 1626 (Chinon, cheliert), 1587, 1372 cm^{-1} . – UV: λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 227 (4.32), 250 (4.56), 284 (3.94), 457 sh (3.93), 479 (4.01), 512 nm (3.87). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.08 (t, J = 7.4 Hz; 3H, CH_2CH_3), 1.27 (breit, 1H, OH), 1.76 (q, J = 7.4 Hz; 2H, CH_2CH_3), 1.81 (dd, J_{gem} = 13.5, $J_{7a,8a}$ = 9.4 Hz; 1H, 8a-H), 2.39 (ddd, J_{gem} = 13.5, $J_{7a,8e}$ = 6.8, $J_{8e,10e}$ = 2.4 Hz; 1H, 8e-H), 2.76 (dd, J_{gem} = 18.6, $J_{7a,10a}$ = 1.3 Hz; 1H, 10a-H), 2.99 (dd, J_{gem} = 18.6, $J_{8e,10e}$ = 2.4 Hz; 1H, 10e-H), 4.19 (breit, 1H, OH), 5.36 (breites dd, $J_{7a,8a}$ = 9.4, $J_{7a,8e}$ = 6.8 Hz; 1H, 7a-H), 7.80–7.86 (m; 2H, 2-, 3-H), 8.31–8.38 (m; 2H, 1-, 4-H), 13.37 (s; 1H, 11-OH), 13.96 (s; 1H, 6-OH). – MS (120°C): m/e = 354 (14%, M^+), 338 (18), 337 (12), 336 (56, $\text{M} - \text{H}_2\text{O}$), 318 (40, $\text{M} - 2\text{H}_2\text{O}$), 307 (100).

9t-Ethyl-7,8,9,10-tetrahydro-6,7r,9c,11-tetrahydroxy-5,12-naphthacenchinon (35): Eine Lösung von 30 mg (0.08 mmol) *trans*-Diol **36** in 2 ml Trifluoressigsäure wurde zwei Tage bei Raumtemp. stehengelassen. Die Säure wurde i. Vak. bei Raumtemp. abgedampft und das Gemisch der Trifluoracetate mit 5 ml 1 N NaOH verseift. Nach dem Ansäuern mit eiskalter verd. Salzsäure wurden die Produkte mit Dichlormethan extrahiert und schichtchromatographisch aufgetrennt (Dichlormethan/Ether 8:2). Aus der polaren Fraktion wurden 8 mg (27%) des Ausgangsmaterials **36** zurückgewonnen. Aus der unpolaren Fraktion kristallisierten 18 mg (60%) des *cis*-Diols **35** mit Schmp. 198°C (Petrolether).

IR: 1625 (Chinon, cheliert), 1587, 1242 cm^{-1} . – UV: λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 227 (4.23), 250 (4.58), 285 (3.91), 458 sh (3.96), 481 (4.00), 512 nm (3.82). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.09 (t, J = 7.4 Hz; 3H, CH_2CH_3), 1.75 (mc; 2H, CH_2CH_3), 1.96 (dd, J_{gem} = 14.6, $J_{7e,8a}$ = 4.9 Hz; 1H, 8a-H), 2.37 (dt, J_{gem} = 14.6, $J_{8e,10e}$ = 2.1, $J_{7e,8e}$ = 2.0 Hz; 1H, 8e-H), 2.59 (dd, J_{gem} = 18.9, $J_{7e,10a}$ = 0.6 Hz; 1H, 10a-H), 3.17 (s; 1H, 9-OH), 3.22 (dd, J_{gem} = 18.9, $J_{8e,10e}$ = 2.1 Hz; 1H, 10e-H), 3.67 (d, $J_{7,\text{OH}}$ = 4.6 Hz; 1H, 7-OH), 5.29 (mc; 1H, 7e-H), 7.78–7.86 (m; 2H, 2-, 3-H), 8.30–8.37 (m; 2H, 1-, 4-H), 13.38 (s; 1H, 11-OH), 13.65 (s; 1H, 6-OH). – MS (160°C): m/e = 354 (19%, M^+), 338 (11), 337 (13), 336 (52, $\text{M} - \text{H}_2\text{O}$), 318 (59, $\text{M} - 2\text{H}_2\text{O}$), 307 (26), 280 (96).

9-Ethyl-7,8,9,10-tetrahydro-6,9,11-trihydroxy-5,12-naphthacenchinon (34): Eine Lösung von 20 mg (0.06 mmol) des *trans*-Diols **36** in 10 ml 0.5 N NaOH wurde bei 60°C bis zur Gelbfärbung mit festem Natriumthionit versetzt (unter Stickstoff). Nach 1 h wurde 10 min an der Luft gerührt, in der Kälte mit verd. Salzsäure neutralisiert und der Niederschlag aus wenig Methanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 17 mg (89%) mit Schmp. 180°C.

IR: 1620 (Chinon, cheliert), 1587, 1409 cm^{-1} . – UV: λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 254 (4.55), 289 (3.83), 459 (3.88), 481 (3.96), 514 nm (3.81). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.07 (t, J = 7.4 Hz; 3H, CH_2CH_3), 1.71 (q, J = 7.4 Hz; 2H, CH_2CH_3), 1.73–2.03 (m; 2H, 8-H), 2.71–3.05 (m; 4H, 7-, 10-H), 7.78–7.86 (m; 2H, 2-, 3-H), 8.30–8.38 (m; 2H, 1-, 4-H), 13.53 (s; 1H, OH), 13.56 (s; 1H, OH). – MS (160°C): m/e = 339 (20%, $\text{M} + 1$), 338 (100, M^+), 320 (53, $\text{M} - \text{H}_2\text{O}$), 309 (20), 291 (70), 281 (59), 266 (82).

9t-Ethyl-7,8,9,10-tetrahydro-6,7r,9c,11-tetrahydroxy-4-methoxy-5,12-naphthacenchinon (37a) (13-Desoxodaunomycinon): Ein Gemisch aus 100 mg (0.33 mmol) *cis*-Diol **17**, 500 mg (4 mmol) 1-Methoxy-1,3-cyclohexadien und 1 ml Dichlormethan wurde 1 h bei 60°C gerührt und die Lösung dann i. Vak. zur Trockene eingedampft. Man nahm den Rückstand in 20 ml 1proz. methanolischer Kalilauge auf, rührte 10 min an der Luft und säuerte nach Verdünnen mit 20 ml Wasser und 10 ml Dichlormethan mit verd. Salzsäure an. Das mit Dichlormethan extrahierte Produktgemisch von vier Isomeren (DC) wurde nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Nickeltiegel 20 min auf 150°C erhitzt. Das Gemisch der beiden Regioisomeren **37a** und **38a** wurde schichtchromatographisch (Dichlormethan/Ether 8:2) getrennt. Aus der polaren Fraktion kristallisierten 47 mg (37%) **37a** mit Schmp. 258°C (Zers.).

IR: 3500 (OH), 1615 (Chinon, cheliert), 1577, 1286, 1207 cm^{-1} . – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 233 (4.45), 250 (4.33), 287 (3.84), 469 (3.97), 496 (3.99), 529 sh nm (3.74). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.09 (t, J = 7.5 Hz; 3H, CH_2CH_3), 1.74 (mc; 2H, CH_2CH_3), 1.85 (dd, J_{gem} = 14.7, $J_{7e,8a}$ = 5.2 Hz; 1H, 8a-H), 2.36 (dt, J_{gem} = 14.7, $J_{8e,10e}$ = 2.1, $J_{7e,8e}$ = 2.0 Hz; 1H, 8e-H), 2.56 (dd, J_{gem} = 18.6, $J_{7e,10a}$ = 0.6 Hz; 1H, 10a-H), 3.20 (dd, J_{gem} = 18.6, $J_{8e,10e}$ = 2.1 Hz; 1H, 10e-H), 3.39 (breites s; 1H, 9-OH), 3.64 (breit; 1H, 7-OH), 4.09 (s; 3H, OCH_3), 5.29 (mc; 1H, 7e-H), 7.39 (dd, $J_{2,3}$ = 8.5, $J_{1,3}$ = 1.2 Hz; 1H, 3-H), 7.78 (dd, $J_{2,3}$ = 8.5, $J_{1,2}$ = 7.6 Hz; 1H, 2-H), 8.03 (dd, $J_{1,2}$ = 7.6, $J_{1,3}$ = 1.2 Hz; 1H, 1-H), 13.33 (s; 1H, 11-OH), 14.02 (s; 1H, 6-OH). – MS (195 °C): m/e = 385 (13%, M + 1), 384 (57, M⁺), 368 (14), 367 (25), 366 (100, M – H₂O), 349 (27), 348 (82, M – 2 H₂O), 337 (57), 330 (44), 310 (94), 309 (90), 295 (39).

9t-Ethyl-7,8,9,10-tetrahydro-6,7r,9c,11-tetrahydroxy-1-methoxy-5,12-naphthacenchinon (38a) (13-Desoxoisodaunomycinon): Aus der unpolaren Fraktion der Chromatographie (s. oben) kristallisierten 58 mg (46%) **38a** mit Schmp. 248 °C (Zers.).

IR: 3490 (OH), 3465 (OH), 1615 (Chinon, cheliert), 1586, 1443, 1211 cm^{-1} . – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 232 (4.46), 247 (4.32), 287 (3.82), 477 (3.98), 493 (4.00), 527 nm (3.77). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.09 (t, J = 7.5 Hz; 3H, CH_2CH_3), 1.74 (mc; 2H, CH_2CH_3), 1.85 (dd, J_{gem} = 14.7, $J_{7e,8a}$ = 5.2 Hz; 1H, 8a-H), 2.36 (dt, J_{gem} = 14.7, $J_{8e,10e}$ = 2.1, $J_{7e,8e}$ = 2.0 Hz; 1H, 8e-H), 2.59 (breites d, J_{gem} = 19.0 Hz; 1H, 10a-H), 3.14 (s; 1H, 9-OH), 3.22 (dd, J_{gem} = 19.0, $J_{8e,10e}$ = 2.1 Hz; 1H, 10e-H), 3.65 (d, $J_{7e,\text{OH}}$ = 4.6 Hz; 1H, 7-OH), 4.10 (s; 3H, OCH_3), 5.28 (mc; 1H, 7e-H), 7.39 (dd, $J_{2,3}$ = 8.5, $J_{2,4}$ = 1.2 Hz; 1H, 2-H), 7.78 (dd, $J_{2,3}$ = 8.5, $J_{3,4}$ = 7.6 Hz; 1H, 3-H), 8.04 (dd, $J_{3,4}$ = 7.6, $J_{2,4}$ = 1.2 Hz; 1H, 4-H), 13.63 (s; 1H, 6-OH), 13.77 (s; 1H, 11-OH). – MS (200 °C): m/e = 385 (12%, M + 1), 384 (52, M⁺), 368 (13), 367 (19), 366 (80, M – H₂O), 349 (22), 348 (64, M – 2 H₂O), 337 (37), 330 (23), 310 (62), 309 (53), 295 (100), 294 (76).

9t-Ethyl-7,8,9,10-tetrahydro-4,6,7r,9c,11-pentahydroxy-5,12-naphthacenchinon (37b) (13-Desoxocarmicinomycinon): Eine Lösung von 40 mg (0.1 mmol) Methylether **37a** in 40 ml Benzol wurde 1 h mit 100 mg Aluminiumchlorid gerührt. Das Gemisch wurde auf 100 ml eiskalte 1 N NaOH gegossen und 10 min heftig gerührt. Nach dem Ansäuern mit verd. Salzsäure wurde das Gemisch dreimal mit 40 ml Dichlormethan extrahiert. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abgedampft und der Rückstand schichtchromatographisch getrennt. Neben 12 mg (30%) Ausgangsmaterial wurden aus der polarsten Zone 22 mg (62%) **37b** mit Schmp. 248 °C (Zers.) isoliert.

IR: 1604 (Chinon, cheliert), 1594, 1254 cm^{-1} . – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 234 (4.47), 253 (4.36), 293 (3.78), 491 (4.09), 515 sh, 526 nm (3.95). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.09 (t, J = 7.5 Hz; 3H, CH_2CH_3), 1.75 (mc; 2H, CH_2CH_3), 1.86 (dd, J_{gem} = 14.8, $J_{7e,8a}$ = 4.9 Hz; 1H, 8a-H), 2.38 (dt, J_{gem} = 14.8, $J_{8e,10e}$ = 2.4, $J_{7e,8e}$ = 2.0 Hz; 1H, 8e-H), 2.60 (dd, J_{gem} = 18.9, $J_{7e,10a}$ = 0.8 Hz; 1H, 10a-H), 3.04 (s; 1H, 9-OH), 3.22 (dd, J_{gem} = 18.9, $J_{8e,10e}$ = 2.4 Hz; 1H, 10e-H), 3.67 (d, $J_{7e,\text{OH}}$ = 4.8 Hz; 1H, 7-OH), 5.28 (mc; 1H, 7e-H), 7.32 (dd, $J_{2,3}$ = 8.5, $J_{1,3}$ = 1.2 Hz; 1H, 3-H), 7.72 (dd, $J_{2,3}$ = 8.5, $J_{1,2}$ = 7.4 Hz; 1H, 2-H), 7.90 (dd, $J_{1,2}$ = 7.4, $J_{1,3}$ = 1.2 Hz; 1H, 1-H), 12.21 (s; 1H, 4-OH), 13.00 (s; 1H, 6-OH), 13.54 (s; 1H, 11-OH). – MS (180 °C): m/e = 370 (34%, M⁺), 354 (14), 353 (21), 352 (89, M – H₂O), 334 (100, M – 2 H₂O), 323 (44), 297 (32), 296 (98), 280 (69).

8-Ethyl-6,11-dihydroxy-1-methoxy-5,12-naphthacenchinon (30a): Aus der mittleren Fraktion der Chromatographie (s. oben) kristallisierten 2 mg (6%) des Aromaten **30a** mit Schmp. 229 °C.

IR: 1580, 1413, 1287 cm^{-1} . – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 265 (4.65), 468 (4.04), 496 (4.24), 531 nm (4.21). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.36 (t, J = 7.6 Hz; 3H, CH_2CH_3), 2.88 (q, J = 7.6 Hz; 2H, CH_2CH_3), 4.11 (s; 3H, OCH_3), 7.32 (dd, $J_{2,3}$ = 8.1, $J_{2,4}$ = 1.2 Hz; 1H, 2-H), 7.66 (dd, $J_{9,10}$ = 8.2, $J_{7,9}$ = 1.8 Hz; 1H, 9-H), 7.76 (t, $J_{2,3}$ = 8.1, $J_{3,4}$ = 7.9 Hz; 1H, 3-H), 8.16 (dd, $J_{3,4}$ = 7.9, $J_{2,4}$ = 1.2 Hz; 1H, 4-H), 8.28 (d, $J_{7,9}$ = 1.8 Hz; 1H, 7-H), 8.42 (d, $J_{9,10}$ = 8.2 Hz; 1H, 10-H), 15.34 (s; 1H, OH), 16.14 (s; 1H, OH).

8-Ethyl-1,6,11-trihydroxy-5,12-naphthacenchinon (30b): Aus der unpolarsten Fraktion der Chromatographie (s. oben) wurden 2 mg (6%) des Triphenols **30b** mit Schmp. 197 °C isoliert.

IR: 1589, 1460, 1271, 1038 cm^{-1} . – UV: λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 267 (4.64), 459 (4.02), 491 (4.28), 526 nm (4.29). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.38 (t, J = 7.6 Hz; 3 H, CH_2CH_3), 2.91 (q, J = 7.6 Hz; 2 H, CH_2CH_3), 7.29 (dd, $J_{2,3}$ = 8.2, $J_{2,4}$ = 1.2 Hz; 1 H, 2-H), 7.66 (dd, $J_{9,10}$ = 8.3, $J_{7,9}$ = 1.6 Hz; 1 H, 9-H), 7.70 (dd, $J_{2,3}$ = 8.2, $J_{3,4}$ = 7.6 Hz; 1 H, 3-H), 7.95 (dd, $J_{3,4}$ = 7.6, $J_{2,4}$ = 1.2 Hz; 1 H, 4-H), 8.31 (d, $J_{7,9}$ = 1.6 Hz; 1 H, 7-H), 8.41 (d, $J_{9,10}$ = 8.3 Hz; 1 H, 10-H), 12.47 (s; 1 H, OH), 14.33 (s; 1 H, OH), 15.44 (s; 1 H, OH).

9t-Ethyl-7,8,9,10-tetrahydro-1,6,7r,9c,11-pentahydroxy-5,12-naphthacenchinon (38b) (13-Desoxoisocarminomycin): Die Spaltung des Methylethers **38a** (40 mg) mit Aluminiumchlorid verlief analog wie unter **37b** beschrieben. Aus der polarsten Fraktion kristallisierte das Triphenol **38b** (23 mg) mit Schmp. 227 °C (Zers.).

IR: 3535 (OH), 1602 (Chinon, cheliert), 1450, 1295 cm^{-1} . – UV: λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 233 (4.42), 252 (4.25), 292 (3.73), 490 (3.99), 524 nm (3.82). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.09 (t, J = 7.5 Hz; 3 H, CH_2CH_3), 1.86 (dd, J_{gem} = 14.6, $J_{7e,8a}$ = 5.0 Hz; 1 H, 8a-H), 2.37 (dt; J_{gem} = 14.6, $J_{8e,10e}$ = 2.1, $J_{7e,8e}$ = 2.0 Hz; 1 H, 8e-H), 2.58 (breites d, J_{gem} = 19.0 Hz; 1 H, 10a-H), 3.12 (breites s; 1 H, 9-OH), 3.21 (dd, J_{gem} = 19.0, $J_{8e,10e}$ = 2.1 Hz; 1 H, 10e-H), 3.64 (breites d, $J_{7e,\text{OH}}$ = 4.6 Hz; 1 H, 7-OH), 5.29 (mc; 1 H, 7e-H), 7.32 (dd, $J_{2,3}$ = 8.4, $J_{2,4}$ = 1.2 Hz; 1 H, 2-H), 7.72 (dd, $J_{2,3}$ = 8.4, $J_{3,4}$ = 7.6 Hz; 1 H, 3-H), 7.90 (dd, $J_{3,4}$ = 7.6, $J_{2,4}$ = 1.2 Hz; 1 H, 4-H), 12.22 (s; 1 H, 1-OH), 12.76 (s; 1 H, 11-OH), 13.79 (s; 1 H, 6-OH). – MS (160 °C): m/e = 371 (12%, M + 1), 370 (51, M⁺), 354 (13), 353 (21), 352 (91, M – H₂O), 335 (39), 334 (100, M – 2 H₂O), 323 (57), 319 (30), 297 (37), 296 (37), 296 (100), 295 (56), 280 (64).

9-Ethyl-6,11-dihydroxy-1-methoxy-5,12-naphthacenchinon (31a): Aus der mittleren Fraktion der Chromatographie kristallisierten 2 mg **31a** mit Schmp. 246 °C.

IR: 1594, 1270 cm^{-1} . – UV: λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 265 (4.61), 465 (4.00), 495 (4.21), 531 nm (5.31). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.36 (t, J = 7.6 Hz; 3 H, CH_2CH_3), 2.88 (q, J = 7.6 Hz; 2 H, CH_2CH_3), 4.11 (s; 3 H, OCH₃), 7.31 (dd, $J_{2,3}$ = 8.2, $J_{2,4}$ = 1.2 Hz; 1 H, 2-H), 7.64 (dd, $J_{7,8}$ = 8.2, $J_{8,10}$ = 1.7 Hz; 1 H, 8-H), 7.76 (t, $J_{2,3}$ = 8.2, $J_{3,4}$ = 8.0 Hz; 1 H, 3-H), 8.16 (dd, $J_{3,4}$ = 8.0, $J_{2,4}$ = 1.2 Hz; 1 H, 4-H), 8.32 (d, $J_{8,10}$ = 1.7 Hz; 1 H, 10-H), 8.39 (d, $J_{7,8}$ = 8.2 Hz; 1 H, 7-H), 15.36 (s; 1 H, OH), 16.15 (s; 1 H, OH).

9-Ethyl-1,6,11-trihydroxy-5,12-naphthacenchinon (31b): Aus der unpolarsten Fraktion der Chromatographie (s. oben) kristallisierten 2 mg des Triphenols **31b** mit Schmp. 206 °C.

IR: 1596, 1458, 1270, 1037 cm^{-1} . – UV: λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 267 (4.62), 461 (3.98), 490 (4.26), 525 (4.26), 555 nm (3.60). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.38 (t, J = 7.6 Hz; 3 H, CH_2CH_3), 2.91 (q, J = 7.6 Hz; 2 H, CH_2CH_3), 7.29 (dd, $J_{2,3}$ = 8.2, $J_{2,4}$ = 1.2 Hz; 1 H, 2-H), 7.67 (dd, $J_{7,8}$ = 8.3, $J_{8,10}$ = 1.7 Hz; 1 H, 8-H), 7.71 (dd, $J_{2,3}$ = 8.2, $J_{3,4}$ = 7.6 Hz; 1 H, 3-H), 7.95 (dd, $J_{3,4}$ = 7.6, $J_{2,4}$ = 1.2 Hz; 1 H, 4-H), 8.30 (d, $J_{8,10}$ = 1.7 Hz; 1 H, 10-H), 8.43 (d, $J_{7,8}$ = 8.3 Hz; 1 H, 7-H), 12.46 (s; 1 H, OH), 14.35 (s; 1 H, OH), 15.45 (s; 1 H, OH).

10-Epi- β -rhodomycinon (40): Eine Lösung von 10 mg (0.027 mmol) **37b** in 2 ml Pyridin, 0.1 ml Acetanhydrid und 50 mg 4-(Dimethylamino)pyridin²² wurde 2 h (DC-Kontrolle) bei Raumtemp. stehengelassen. Die Lösung wurde auf eiskalte verd. Salzsäure gegossen und 10 min gerührt. Das Pentaacetat **37d** wurde mit Dichlormethan extrahiert und die Lösung i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in 20 ml Tetrachlormethan gelöst, mit zwei Tropfen Brom versetzt und im evakuierten Kolben unter Belichtung gerührt. Die Lösung wurde i. Vak. eingedampft, in 10 ml Ether aufgenommen und mit 20 ml 1 N NaOH im evakuierten Kolben (Luftausschluß) 5 min heftig gerührt. Nach dem Ansäuern mit verd. Salzsäure wurden die Produkte mit Dichlormethan extrahiert, und das 10-Epi- β -rhodomycinon schichtchromatographisch von polaren gelben Stoffen abgetrennt. Ausb. 3 mg (30%); Schmp. 250 °C (Zers.).

IR: 3580 (OH), 1602 (Chinon, cheliert), 1590, 1452, 1260 cm^{-1} . – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 233 (4.46), 251 (4.24), 290 (3.79), 491 (3.98), 526 nm (3.80). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.04 (t, J = 7.5 Hz; 3H, CH_2CH_3), 1.56–1.73 (m; 1H, CH_2CH_3), 1.79–1.96 (m; 1H, CH_2CH_3), 1.84 (ddd, $J_{\text{gem}} = 14.7$, $J_{7e,8a} = 4.8$, $J_{8a,\text{OH}} = 1.8$ Hz; 1H, 8 a-H), 2.48 (dd, $J_{\text{gem}} = 14.7$, $J_{7e,8e} = 3.2$ Hz; 1H, 8 e-H), 3.30 (d, $J_{8a,\text{OH}} = 1.8$ Hz; 1H, 9-OH), 4.58 (d, $J_{10a,\text{OH}} = 2.2$ Hz; 1H, 10-OH), 4.69 (d, $J_{7e,\text{OH}} = 8.8$ Hz; 1H, 7-OH), 4.84 (d, $J_{10a,\text{OH}} = 2.2$ Hz; 1H, 10 a-H), 5.10 (ddd, $J_{7e,\text{OH}} = 8.8$, $J_{7e,8a} = 4.8$, $J_{7e,8e} = 3.2$ Hz; 1H, 7 e-H), 7.35 (dd, $J_{2,3} = 8.5$, $J_{1,3} = 1.2$ Hz; 1H, 3-H), 7.73 (dd, $J_{2,3} = 8.5$, $J_{1,2} = 7.6$ Hz; 1H, 2-H), 7.91 (dd, $J_{1,2} = 7.6$, $J_{1,3} = 1.2$ Hz; 1H, 1-H), 12.16 (s; 1H, 4-OH), 12.87 (s; 1H, 6-OH), 14.19 (s; 1H, 11-OH). – MS (200 °C): m/e = 386 (1.2%, M^+), 368 (24, $\text{M} - \text{H}_2\text{O}$), 350 (82, $\text{M} - 2 \text{H}_2\text{O}$), 335 (51), 334 (100), 319 (26), 314 (25), 312 (39), 311 (44), 296 (74).

9*t*-Ethyl-7,8,9,10-tetrahydro-1,6,7*r*,9*c*,10*c*,11-hexahydroxy-5,12-naphthacenchinon (**41**): Wie bei **40** beschrieben, wurden in einem analogen Ansatz aus 10 mg **38 b** 3 mg des Triols **41** bereitet. Schmp. 247 °C (Zers.).

IR: 1608 (Chinon, cheliert), 1595, 1451, 1257 cm^{-1} . – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 233 (4.42), 252 (4.16), 293 (3.59), 491 (4.00), 528 nm (3.83). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.04 (t, J = 7.5 Hz; 3H, CH_2CH_3), 1.56–1.73 (m; 1H, CH_2CH_3), 1.79–1.96 (m; 1H, CH_2CH_3), 1.84 (ddd, $J_{\text{gem}} = 14.7$, $J_{7e,8a} = 5.0$, $J_{8a,\text{OH}} = 1.4$ Hz; 1H, 8 a-H), 2.47 (dd, $J_{\text{gem}} = 14.7$, $J_{7e,8e} = 3.2$ Hz; 1H, 8 e-H), 3.30 (d, $J_{8a,\text{OH}} = 1.4$ Hz; 1H, 9-OH), 4.44 (d, $J_{10a,\text{OH}} = 2.2$ Hz; 1H, 10-OH), 4.65 (d; $J_{7e,\text{OH}} = 8.8$ Hz; 1H, 7-OH), 4.83 (d, $J_{10a,\text{OH}} = 2.2$ Hz; 1H, 10 a-H), 5.10 (ddd, $J_{7e,\text{OH}} = 8.8$, $J_{7e,8a} = 5.0$, $J_{7e,8e} = 3.2$ Hz; 1H, 7 e-H), 7.34 (dd, $J_{2,3} = 8.5$, $J_{2,4} = 1.2$ Hz; 1H, 2-H), 7.74 (dd, $J_{2,3} = 8.5$, $J_{3,4} = 7.6$ Hz; 1H, 3-H), 7.92 (dd, $J_{3,4} = 7.6$, $J_{2,4} = 1.2$ Hz; 1H, 4-H), 12.05 (s; 1H, 1-OH), 13.31 (s; 1H, 11-OH), 13.63 (s; 1H, 6-OH). – MS (200 °C): m/e = 386 (8%, M^+), 370 (11), 369 (15), 368 (64, $\text{M} - \text{H}_2\text{O}$), 366 (32), 351 (30), 350 (95, $\text{M} - 2 \text{H}_2\text{O}$), 335 (35), 334 (91), 319 (20), 314 (48), 312 (54), 311 (66), 296 (100), 294 (86).

4,6,7*r*,11-Tetraacetoxy-9*c*,10*c*-epoxy-9*t*-ethyl-7,8,9,10-tetrahydro-5,12-naphthacenchinon (**46**): Eine Lösung von 5 mg (0.014 mmol) **37 b** in 2 ml Pyridin, 0.1 ml Acetanhydrid und 30 mg 4-(Dimethylamino)pyridin²² wurde 1 h bei 0 °C gerührt (DC-Kontrolle). Die Lösung wurde auf eiskalte verd. Salzsäure gegossen, 10 min gerührt und das Tetraacetat **37 f** mit Dichlormethan extrahiert. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abgedampft, der Rückstand in 10 ml Tetrachlormethan gelöst und unter Belichtung bromiert. Das Bromierungsprodukt **37 g** wurde nach Abdampfen des Tetrachlormethans in 2 ml trockenem Dimethylsulfoxid gelöst, mit 10 mg Silber(I)-trifluormethansulfonat versetzt und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Die Lösung wurde mit 20 ml Wasser versetzt, mit Dichlormethan extrahiert und das chromatographisch einheitliche Epoxid durch Filtrieren über eine kurze Kieselgelsäule (3 cm) von Silbersalzen befreit. Aus Petrolether kristallisierten 6 mg (80%) des Epoxids **46** mit Schmp. 227 °C (Zers.).

IR: 1774 (C=O), 1735 (C=O), 1677 (C=O, Chinon), 1591, 1221, 1180 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.04 (t, J = 7.5 Hz; 3H, CH_2CH_3), 1.86 (mc; 2H, CH_2CH_3), 2.06 (breit, 3H, COCH_3), 2.18 (breit, 2H, 8-H), 2.41 (s; 6H, 2 COCH_3), 2.57 (s; 3H, COCH_3), 4.01 (s; 1H, 10-H), 6.35 (breit, 1H, 7-H), 7.39 (dd, $J_{2,3} = 8.0$, $J_{1,3} = 1.2$ Hz; 1H, 3-H), 7.75 (t, $J_{1,2} = J_{2,3} = 8.0$ Hz; 1H, 2-H), 8.10 (dd, $J_{1,2} = 8.0$, $J_{1,3} = 1.2$ Hz; 1H, 1-H). – MS (165 °C): m/e = 536 (2%, M^+), 494 (11, $\text{M} - \text{CH}_2 = \text{C} = \text{O}$), 476 (11, $\text{M} - \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$), 452 (24, $\text{M} - 2 \text{CH}_2 = \text{C} = \text{O}$), 434 (30), 393 (34), 392 (92), 376 (27), 364 (45), 363 (20), 351 (23), 350 (86, $\text{M} - 3 \text{CH}_2 = \text{C} = \text{O}$, $-\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$), 334 (83).

(±)- β -Rhodomycinon (**42**): Eine Lösung von 6 mg (0.016 mmol) **37 b** in 0.2 ml Hexafluoracetanhydrid wurde 10 min gerührt und das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Der Rückstand wurde mehrfach in Dichlormethan aufgenommen und erneut eingedampft. Das chromatographisch einheitliche 7-Trifluoroacetat **37 c** wurde in 10 ml Tetrachlormethan gelöst und mit 2 Trop-

fen Brom im evakuierten Kolben 2 h unter Belichtung (100 Watt) gerührt. Das Ausgangsmaterial **37c** hatte sich vollständig zu einem sehr labilen (DC-Kontrolle) Produkt umgesetzt. Die Lösung wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand in 2 ml Dimethylsulfoxid aufgenommen, mit 10 mg Silber(I)-trifluormethansulfonat versetzt und 1 h gerührt. Das Gemisch wurde mit 10 ml Wasser versetzt, mit Dichlormethan extrahiert, das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft und der Rückstand 1 min mit 5 ml 0.5 N NaOH gerührt. Die Lösung wurde in der Kälte angesäuert, die Produkte mit Dichlormethan extrahiert und schichtchromatographisch (Dichlormethan/Ether 8:2) aufgetrennt. Man erhielt aus der polaren Zone 2 mg (30%) 10-Epi- β -rhodomycinon (**40**) und aus der weniger polaren Zone 3 mg (50%) (\pm)- β -Rhodomycinon (**42**) mit Schmp. 225 °C (Zers.), das mit einer nachstehend beschriebenen Probe übereinstimmte²⁰.

Literatur

- 1) XIII. Mitteil.: siehe Lit.¹²); XII. Mitteil.: K. Krohn und A. Rösner, Liebigs. Ann. Chem. **1979**, 2018.
- 2) S. K. Carter, J. Natl. Cancer Inst. **55**, 1265 (1975).
- 3) L. Lenaz und J. A. Page, Cancer Treat. Rev. **3**, 111 (1976).
- 4) A. Di Marco und F. Arcamone, Arzneim.-Forsch. **25**, 368 (1975).
- 5) F. Arcamone, Lloydia **40**, 45 (1977).
- 6) T. R. Kelly, Ann. Rep. Med. Chem. **14**, 288 (1979).
- 7) K. Krohn und K. Tolkiehn, Chem. Ber. **112**, 3453 (1979).
- 8) F. Fariña und J. C. Vega, Tetrahedron Lett. **1972**, 1655.
- 9) A. J. Birch und K. P. Dastur, J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1** **1973**, 1650.
- 10) W. D. Ollis, I. O. Sutherland, R. C. Codner, J. J. Gordon und G. A. Miller, Proc. Chem. Soc., London **1960**, 347.
- 11) M. E. Bergy und F. Reusser, Experientia **23**, 254 (1967).
- 12) K. Tolkiehn und K. Krohn, Chem. Ber. **113**, 1575 (1980).
- 13) Für die Berechnung wurden die gegenüber einer früheren Messung⁷) leicht korrigierten Werte (jetzt 270 MHz) für 1,4-Dihydroxy-6-methoxy-9,10-anthrachinon (**28**) mit $\delta = 12.83$ (4-OH) und $\delta = 13.02$ (1-OH) zugrunde gelegt.
- 14) Die Stellung der Ring-D-Methoxygruppe in **11** und **12** wurde durch Synthese von **12** aus 7-Epi-daunomycinon sichergestellt.
- 15) F. Arcamone, L. Bernardi, B. Patelli, P. Giardino, A. Di Marco, A. M. Casazza, S. Soranzo und G. Pratesi, Experientia **34**, 1255 (1978).
- 16) H. Brockmann, Fortschr. Chem. Org. Naturst. **21**, 121 (1963).
- 17) A. S. Kende und Y. Tsay, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1977**, 140.
- 18) H. Brockmann und J. Niemeyer, Chem. Ber. **100**, 3578 (1967).
- 19) T. H. Smith, A. N. Fujiwara und D. W. Henry, J. Med. Chem. **21**, 280 (1978).
- 20) K. Krohn und B. Behnke, Chem. Ber. **113**, 2994 (1980), nachstehend.
- 21) Ein direkter Vergleich mit authentischen Proben war nicht möglich, da der Vorrat an Naturstoffen aufgebraucht war (Privatmitteilung H. Brockmann).
- 22) G. Höfle, W. Steglich und H. Vorbrüggen, Angew. Chem. **90**, 602 (1978); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **17**, 569 (1978).