

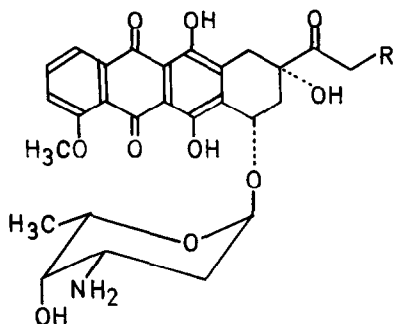
REGIOSELEKTIVE SYNTHESE VON CATENARIN UND ERYTHROGLAUCIN

Manfred Braun

Institut für Organische Chemie der Universität Karlsruhe
Richard-Willstätter-Allee 2, D-7500 Karlsruhe

ABSTRACT: A new synthesis of the naturally occurring anthraquinones catenarin (8a) and erythroglaucin (8b) involves regioselective addition of 4b to the anhydride 2b.

Die intensiven Bemühungen zur Totalsynthese der klinisch bedeutsamen Antitumor-Antibiotika Daunomycin (1a) und Adriamycin (1b)¹⁾ haben dazu geführt, daß in den letzten Jahren neue Wege zur Darstellung von Anthrachinonen erschlossen wurden.²⁾

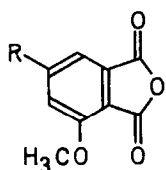


1a: R = H

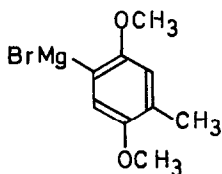
1b: R = OH

Wie kürzlich berichtet³⁾ wird das Anhydrid 2a von der Arylgrignardverbindung 2 hoch regioselektiv (97:3) an der sterisch weniger behinderten, zur Methoxygruppe meta-ständigen Carbonylgruppe angegriffen. Es resultiert so die nach Umkristallisation isomerenfrei erhaltene Pseudosäure 3, die durch intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung und anschließende Demethylierung in Digitoxin (6) überführt werden kann.

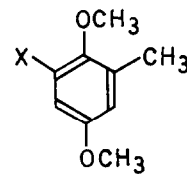
Dieses Syntheseprinzip kann nun auch zur Darstellung der natürlich vorkommenden Anthrachinone Catenarin (8a)⁴⁾ und Erythroglaucin (8b)⁴⁾ angewandt werden.



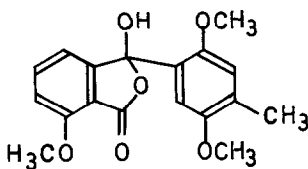
2a: R = H
2b: R = OCH₃



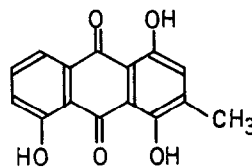
3



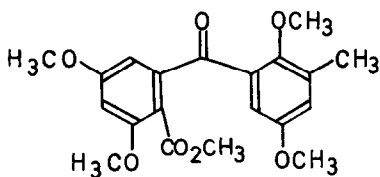
4a: X = Br
4b: X = MgBr



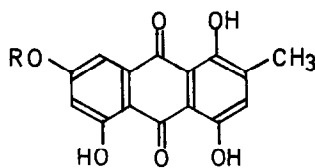
5



6



7



8a. R = H
8b. R = CH₃

Dazu wird die aus dem Bromid 4a⁵⁾ hergestellte Grignardverbindung 4b mit 3,5-Dimethoxyphthalsäureanhydrid (2b)⁶⁾ in einer Mischung aus Tetrahydrofuran und Tetramethylethylendiamin umgesetzt. Das dabei in 63proz. Ausbeute erhaltene Addukt wird ohne vorherige Reinigung wie folgt weiterverarbeitet:

a) Umsetzung mit Diazomethan in wäßrigem Methanol liefert nach schichtchromatographischer Reinigung (Kieselgel; CHCl₃/AcOEt 1:1) und anschließender Destillation einen Ester [IR (CHCl₃): 1730 (C=O) cm⁻¹], dem aufgrund seiner spektroskopischen und analytischen Daten die Konstitution 7 zukommt.

Es erscheint plausibel, daß das Grignardreagens 4b das Anhydrid 2b ebenso wie 2a³⁾ bevorzugt an der sterisch weniger behinderten Carbonylgruppe, welche auch aus elektronischen Gründen die reaktivere sein sollte,⁷⁾ an-

- greift; eine Annahme, die durch die unter b) und c) beschriebenen Umsetzungen bestätigt wird. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des rohen Esters 7 (Ausbeute: 100%) zeigt deutlich, daß der Anteil des Isomeren, das sich von der Addition an die sterisch starker behinderte Carbonylgruppe ableitet, 5% nicht übersteigt.
- b) Durch fünfstündiges Ruhren in conc. Schwefelsäure bei Raumtemperatur und anschließende Demethylierung mit 48proz. HBr/Eisessig (32h Rückfluß) wird das aus 2b und 4b erhaltene Addukt in Catenarin (8a) überführt. Die Ausbeute an dem aus Ethanol umkristallisierten Produkt beträgt 53%; Schmp. 246-247°C (Lit.^{4a}) 246°C); die Identität mit natürlichem Catenarin (Schmp. 246-248°C) zeigt sich im Mischschmelzpunkt (246-248°C) und in den IR-Spektren.
- c) Behandlung des rohen Addukts mit conc. Schwefelsäure und schonende Demethylierung mit $\text{AlCl}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ liefern nach Umkristallisation aus Eisessig in 58proz. Ausbeute Erythroglaucin (1,4,5-Trihydroxy-7-methoxy-2-methylanthrachinon) (8b), welches in Schmelzpunkt (205-206°C; Lit.^{4a}) 205-206°C), IR- und UV-Spektren mit dem Naturprodukt übereinstimmt. Die Isomerenreinheit wird durch das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3) bestätigt: $\delta = 2.33$ (s; 3H, Aryl- CH_3); 3.93 (s; 3H, OCH_3); 6.67 (d, $J = 3\text{Hz}$; 1H, H-6); 7.06 (s; 1H, H-3); 7.35 (d, $J = 3\text{Hz}$; 1H, H-8); 12.29 (s), 12.37 (s), 13.30 (s) (je 1H, OH).

Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Herrn Prof. Dr. W. Steglich, Universität Bonn, danke ich sehr herzlich für die Überlassung einer Probe natürlichen Catenarins sowie des IR-Spektrums von Erythroglaucin.

Literaturangaben

- 1) D.W.Henry in: Cancer Chemotherapy, ACS Symp.Ser. 30, 15 (1976) und dort zit.Lit.
- 2) A.S.Kende et al., Synth.Comm. 3, 387 (1973); Tetrahedron Lett. 1973, 2935; 1977, 3537; J.Am.Chem.Soc 97, 4425 (1975); 98, 1967 (1976).
T.R.Kelly et al., Tetrahedron Lett. 1976, 3869, 3873.
C.J.Sih et al., Tetrahedron Lett. 1976, 3385; 1977, 2303; 1979, 1285; J.Am.Chem.Soc. 100, 2272 (1978); J.Org.Chem. 43, 4159 (1978); J.Chem. Soc.Chem.Comm. 1978, 242.
J.S.Swenton et al., Tetrahedron Lett. 1977, 2383; J.Am.Chem.Soc. 100, 6182, 6188 (1978).
V.Snieckus et al., Tetrahedron Lett. 1978, 5099, 5103.
F.Johnson et al., Tetrahedron Lett. 1979, 331.
- 3) M.Braun, Angew.Chem. 90, 1000 (1978).
- 4) a) physikalische Daten und spektroskopische Angaben: R.H.Thomson, Naturally Occurring Quinones, Academic Press, London and New York, 1971.
b) Isolierung von Catenarin: H.Raistrick, R.Robinson und A.R.Todd, Biochem.J. 28, 559 (1934); S.Shibata und S.Natori, Pharm.Bull. (Tokyo) 1, 160 (1953); S.Shibata, M.Takido und T.Nakajima, Pharm.Bull. (Tokyo) 3, 286 (1955); S.Gatenbeck, Acta Chem.Scand. 12, 1985 (1958).
c) Isolierung von Erythroglauzin: B.S.Gould und H.Raistrick, Biochem.J. 28, 1640 (1934); L.J.Carbone und G.T.Johnson, Mycologia 56, 185 (1964); W.Steglich und W.Reininger, Z.Naturforsch. 24b, 1196 (1969).
d) Synthesen von Catenarin und Erythroglauzin: W.K.Anslow und H.Raistrick, Biochem.J. 35, 1006 (1941); K.Chandrasenan, S.Neelakantan und T.R.Seshadri, Proc.Indian Acad.Sci. 51A, 296 (1960).
e) spasmolytische Wirksamkeit von Catenarin: S.Shibata, M.Harada und W.Budidarmo, Yakugaku Zasshi 80, 620 (1960).
- 5) H.Raistrick, R.Robinson und D.E.White, Biochem.J. 30, 1303 (1936).
- 6) H.Brockmann, F.Kluge und H.Muxfeldt, Chem.Ber. 90, 2302 (1957).
- 7) R.Melby, R.Crawford, D.McGreer und R.B.Sandin, J.Am.Chem.Soc 78, 3816 (1956).

(Received in Germany 30 April 1979)