

SYNTHETISCHE ANTHRACYCLINONE XVI¹⁾

SYNTHESE HYDROXYLIERTER ANTHRACHINONE DURCH REGIOSELEKTIVE DIELS-ALDER-REAKTION

Karsten Krohn

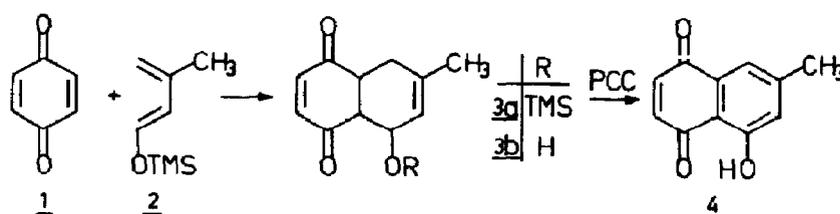
Institut für Organische Chemie und Biochemie
Abt. Biochemie, Martin-Luther-King-Platz 6, D-2000 Hamburg

Summary: Naturally occurring quinones such as 7-methyljuglone, chrysophanol, emodin, helminthosporin, phomarin and physcion were prepared via Diels-Alder reaction and PCC-oxidation of the allylic alcohols obtained from the adducts.

Ausgehend von leicht zugänglichen hydroxylierten Anthrachinonen haben wir kürzlich generell anwendbare Methoden zur stereoselektiven Synthese von Anthracyclinonen²⁾ ausgearbeitet. So führte die intramolekulare Cyclisierung monoalkylierter Anthrachinone zu Anthracyclinonen mit Hydroxygruppe an C-10 (Typ A)³⁾. Die Naturstoffe mit Carbomethoxygruppe an C-10 (Typ B) wurden durch Cyclisierung zweifach alkylierter Anthrachinone hergestellt⁴⁾.

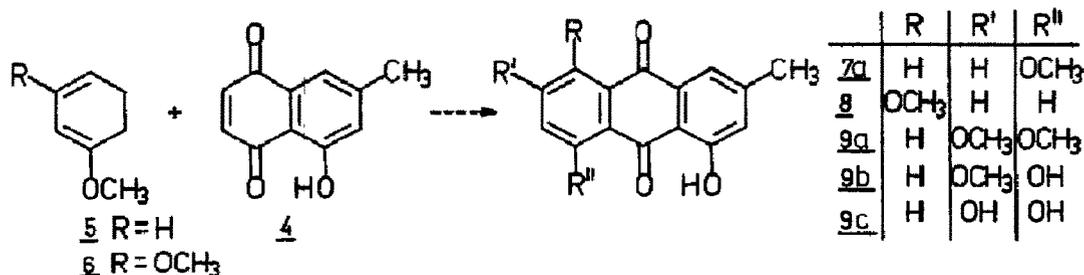
Durch regioselektive Alkylierung am 1,4,5-Trihydroxy-9,10-anthrachinon waren damit alle Anthracyclinone mit dem Substitutionsmuster der Rhodomycinone zugänglich¹⁾. Die bisher angewandten Methoden der Alkylierung durch Marschalk-Reaktion⁵⁾ hatten jedoch die Anwesenheit zweier Phenolgruppen im Ring B des Anthracyclinons zur Voraussetzung. Um auch die große Zahl verwandter Verbindungen mit nur einer Phenolgruppe im Ring B zu synthetisieren, bedurfte es noch einer einfachen Methode zum regioselektiven Aufbau substituierter Anthrachinone mit meta-ständiger Phenol- und Methylgruppe⁶⁾.

Die Addition des aus 3-Methyl-2-butenal gut zugänglichen 3-Methyl-1-trimethylsiloxy-1,3-butadiens (2)⁷⁾ an Benzochinon (1) lieferte nach Spaltung des Trimethylsilylethers mit 1 N Salzsäure (5 °C, 30 min) den Allylalkohol 3b in 75 - 80proz. Ausbeute. Oxidation des basenempfindlichen, aber in schwach saurem Medium relativ beständigen Alkohols 3b mit Pyridiniumchlorochromat (PCC)⁸⁾ in Dichlormethan lieferte den Naturstoff 7-Methyljuglon (4)⁶⁾.

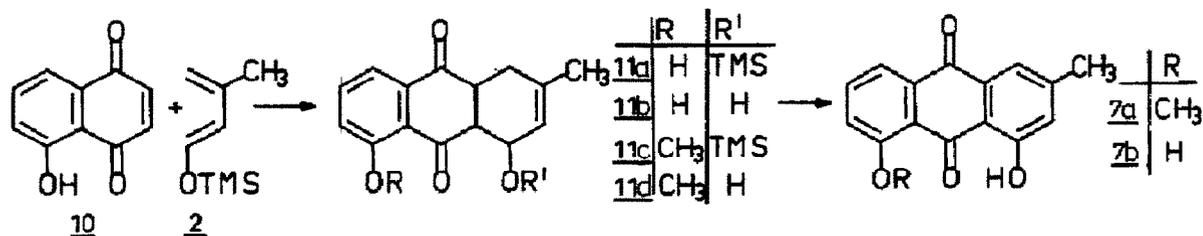


Für die rasch verlaufende Oxidation der Allylkohole (siehe unten) zu den nicht faßbaren labilen Enonen und die weitere Oxidation zu den Chinonen wurden 2.5 - 3 mol des Oxidationsmittels PCC benötigt; die Ausbeuten lagen allgemein zwischen 70 und 85 %.

Mit 7-Methyljuglon (4) als Dienophil wurde zunächst die Addition cyclischer Diene untersucht. Die Reaktion von 4 mit 1-Methoxy-1,3-cyclohexadien (5)⁹⁾ führte nach Luftoxidation der Primäraddukte und Retrodien-Reaktion bei 160 °C in 70proz. Ausbeute zum Gemisch der regioisomeren Anthrachinone 7a und 8 im Verhältnis 2.6 : 1. Dagegen wurde bei der analogen Umsetzung von 4 mit dem 1,3-Dimethoxy-1,3-cyclohexadien (6)⁹⁾ als einziges Produkt der Dimethylether 9a (Schmp. 204 - 205 °C) des Emodins in 62proz. Gesamtausbeute isoliert. Die Struktur 9a ließ sich durch selektive Etherspaltung mit Aluminiumchlorid zum Monomethylether 9b (Naturstoff Physcion⁶⁾) und vollständige Spaltung der Ether mit Bromwasserstoff zum Emodin (9c) absichern.



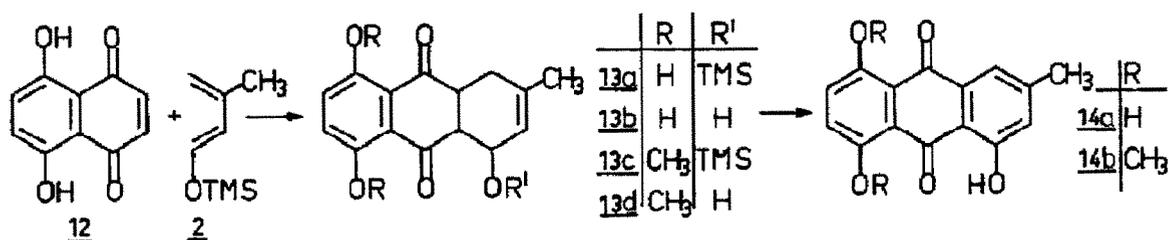
Die Addition des offenkettigen Butadiens 2 an Juglon (10) verlief offensichtlich mit höherer Regioselektivität als die analoge Reaktion des cyclische Diens 5 an 7-Methyljuglon (4). So lieferte die Oxidation des aus dem Primäraddukt 11a erhältlichen Alkohols 11b mit PCC ausschließlich Chrysophanol (7b). Die Synthese des an 8-OH selektiv geschützten Monomethylethers 7a gelang durch Methylierung (Ag₂O, CH₃I) des Trimethylsilylethers 11a zum Methylether 11c und Oxidation des Allylkohols 11d zum Chinon 7a (Schmp. 196 - 197 °C).



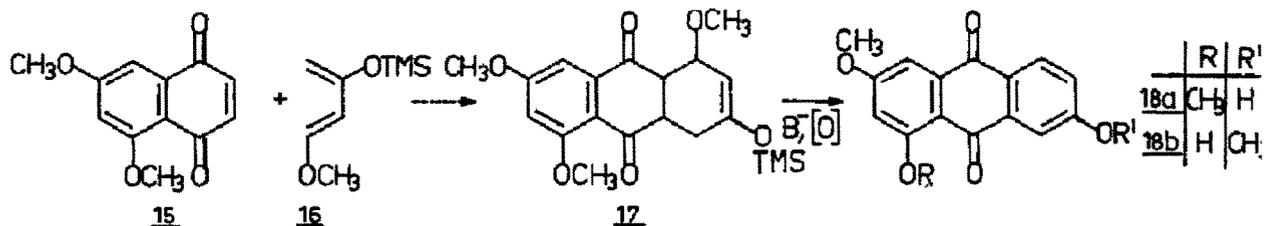
Dieser selektive Schutz erlaubt die gezielte Zweitalkylierung an C-2 des Anthrachinons 7a und ist bei der von Jung und Lowe¹⁰⁾ beschriebenen Verwendung von substituierten Pyranonen als Dienem nicht möglich. Auch die kürzlich beschriebene Methylierung des Aloe-Emodins führte nur zum Gemisch isomerer Monomethylether¹¹⁾.

Beim Einsatz des Juglonmethylethers als Dienophil bei der Reaktion mit dem Dien 2 ließ sich die Additionsrichtung umkehren und führte in 75proz. Ausbeute zu den Anthrachinonen 8 und 7a im Verhältnis 94 : 6. Das in Ether schwerlösliche Hauptprodukt 8 (Schmp. 184 - 185 °C), das als Vorstufe für Citromycine²⁾ geeignet ist, ließ sich aus dem Gemisch nahezu vollständig in isomerenfreier Form durch Kristallisation abtrennen.

Der Naturstoff Helminthosporin (14a) konnte durch Addition von 2 an Naphthazarin (12) gefolgt von Etherspaltung des Addukts 13a zu 13b und Oxidation mit PCC hergestellt werden. Auch an diesem Beispiel wurde der selektive Schutz der Phenolgruppen des Ringes C über die Zwischenstufen 13c und 13d zum Dimethylether 14b des Helminthosporins (Schmp. 210 - 211 °C) verwirklicht. Während Helminthosporin (14a) nach Verlängerung der Seitenkette ein geeignetes Ausgangsmaterial für die Synthese des α_2 -Rhodomycinons¹²⁾ ist, kann der Dimethylether ein zweites Mal an C-2 alkyliert werden und stellt so eine attraktive Vorstufe für die Synthese der Pyrromycinone²⁾ dar.



Um auch die Möglichkeiten zur Synthese des Olivins¹³⁾ und analoger Verbindungen zu prüfen, wurde die Reaktion des 5,7-Dimethoxy-1,4-naphthochinons (15)⁹ mit 1-Methoxy-3-trimethylsilyloxy-1,3-butadien (16)¹⁴⁾ untersucht. Erwartungsgemäß resultierte nur ein einziges Addukt 17, das bei Basenbehandlung quantitativ zum Phenol 18a aromatisierte. Die Struktur 18a wurde durch Überführung (1. Ag₂O, CH₃I, 2. AlCl₃) in das isomere Anthrachinon 18b abgesichert, das im ¹H-NMR ein für die Zuordnung charakteristisches Signal für die periständige OH-Gruppe¹⁵⁾ lieferte (siehe Tabelle 1).



Zum Abschluß sollte noch geprüft werden, ob sich auch nicht-allylische Alkohole wie etwa die tricyclische Dgynomycinon-Vorstufe 20¹⁵⁾ unter Erhaltung der peri-ständigen Hydroxygruppe zu Anthrachinonen oxidieren ließen. In der Tat konnte die Bildung des 1,3,5,8-Tetrahydroxy-9,10-anthrachinons (21) bei

der Oxidation von 20 mit PCC nachgewiesen werden. Eine analoge Umwandlung des aus 4 und 1,3-Bis(trimethylsiloxy)-1,3-butadien (19)¹⁵⁾ gebildeten Addukts 22 zum Emodin 9c gelang noch nicht. Durch Basenbehandlung von 22 erhielt man den Naturstoff Phomarin (23a)⁹⁾. Phomarin ließ sich zum ebenfalls in der Natur vorkommenden Phomarin-6-methylether (23b) methylieren.

Tabelle 1 enthält die ¹H-NMR-Daten (270 MHz, CDCl₃, δ = ppm) der OH-Protonen:

Verbindung	<u>7a</u>	<u>8</u>	<u>9a</u>	<u>14b</u>	<u>18b</u>	<u>23b</u>
1-OH (δ = ppm)	12.92	12.46	13.09	12.67	12.83	12.71

The image contains two chemical reaction schemes. The first scheme shows the reaction of compound 12 (a naphthoquinone derivative with two hydroxyl groups) with 1,3-bis(trimethylsiloxy)-1,3-butadiene (19) to form compound 20. Compound 20 is then oxidized with PCC to form compound 21 (Emodin). The second scheme shows the reaction of compound 4 (a naphthoquinone derivative with a methyl group and one hydroxyl group) with 19 to form compound 22. Compound 22 is then treated with B₇[O] to form compounds 23a and 23b, which are Phomarin and its methyl ether, respectively. The structures of 23a and 23b are shown with a vertical line and a box containing 'OR' and 'R', with 'H' and 'CH₃' written below the line.

Ich danke der Deutschen Forschungsgemeinschaft für finanzielle Unterstützung.

Literatur

- 1) XV. Mitteilung: K. Krohn und B. Behnke, Chem. Ber. 1980, im Druck.
- 2) Übersicht siehe: H. Brockmann, Fortschr. Chem. Org. Naturst. 21, 121 (1963)
- 3) K. Krohn und B. Behnke, Liebigs Ann. Chem. 1979, 2011.
- 4) K. Krohn und M. Radeloff, Chem. Ber. 111, 3823 (1978).
- 5) C. Marschalk, F. Koenig und N. Ouroussoff, Bull. Soc. Chim. Fr. 3, 1545 (1936)
- 6) Übersicht siehe: R. H. Thomson, Naturally Occurring Quinones, Academic Press London, New York 1971.
- 7) A. Rösner, K. Tolkieln und K. Krohn, J. Chem. Res. (S) 1978, 306; (M) 1978, 3831
- 8) E. J. Corey und J. W. Suggs, Tetrahedron Lett. 1975, 2647.
- 9) A. J. Birch, D. N. Buttler und J. B. Siddal, J. Chem. Soc. (London) 1964, 2941.
- 10) M. E. Jung und J. A. Lowe, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1978, 95.
- 11) J. Alexander, A. V. Bhatia, L. A. Mitscher, S. Omoto und T. Suzuki, J. Org. Chem. 45, 20 (1980).
- 12) H. Brockmann und J. Niemeyer, Chem. Ber. 101, 1341 (1968).
- 13) G. F. Gause in Antibiotics III, Springer Berlin 1975, S. 197.
- 14) S. Danishefsky und T. Kitahara, J. Am. Chem. Soc. 96, 7808 (1974).
- 15) K. Krohn und K. Tolkieln, Chem. Ber. 112, 3453 (1979).

(Received in Germany 14 May 1980)