

# Versuche zur Synthese natürlich vorkommender prenylierter Naphthalinderivate. Nachweis eines neuen Prenylnaphthochinon-derivates in *Galium mollugo*

Synthesis of Naturally Occurring Prenylated Naphthalene Derivatives. Isolation of a New Prenylnaphthoquinone from *Galium mollugo*

Lutz Heide und Eckhard Leistner

Institut für Pharmazeutische Biologie und Phytochemie der Westfälischen Wilhelms-Universität, Hittorfstr. 56, D-4400 Münster, Bundesrepublik Deutschland

Z. Naturforsch. 37 c, 354 – 362 (1982); received January 21, 1982

*Galium mollugo* L., Biosynthesis, Anthraquinones, Naphthalene Derivatives, Prenylation

Several prenylated naphthalene derivatives were synthesized and characterized by spectroscopic methods. One of these compounds, 2-methoxycarbonyl-3-prenyl-1,4-naphthoquinone, was detected as a new natural product in the root system of *Galium mollugo* L. This new natural product is likely to be related to the biosynthesis of mollugin and anthraquinones.

Die Biosynthese von Anthrachinonen (**4**) in Rubiaceen, von Vitamin K<sub>2</sub> (**6**) in Bakterien und von Catalponon (**9**) und verwandten Sekundärstoffen in *Catalpa ovata* G. Don geht von 4-(2'-Carboxyphenyl)-4-oxo-buttersäure (ortho-Succinylbenzoësäure, OSB; (**1**)) aus [1–3]. Diesen drei Sekundärstoffwechselwegen ist die Prenylierung eines aus OSB gebildeten Naphthalinderivates gemeinsam (Abb. 1). Die Prenylierung erfolgt bei der Biosynthese von Vitamin K<sub>2</sub> (**6**) und von Catalponon (**9**) in der Position, die dem C-2 der OSB entspricht [4, 5]. Bei der Bildung von Anthrachinonen (**4**) in Rubiaceen wird der Prenylrest jedoch in der 3-Stellung eingeführt [2, 6]; diese Annahme wird auch durch den Nachweis von Mollugin (**16**) in der anthrachinonführenden Pflanze *G. mollugo* L. unterstützt [7].

Als hypothetisches Intermediat wurde daher Verbindung **3** vorgeschlagen [6, 8]. Der Nachweis des natürlichen Vorkommens dieser Verbindung bzw. unmittelbar davon abgeleiteter Substanzen stand jedoch bisher aus. Nachdem eine kürzlich entwickelte Methode [9] enzymatische Untersuchungen zur Anthrachinonbiosynthese ermöglicht, erscheinen Experimente zur Bildung von **3** in zellfreien Extrakten als lohnend, setzen aber die Synthese von **3** bzw. verwandten Verbindungen als Referenzsubstanzen voraus.

Das Ziel der hier beschriebenen Untersuchungen war daher die Synthese der Verbindung **3** bzw. ihres

Methylesters (**14**), des aus **14** durch Oxidation entstehenden Chinones (**15**) und der durch Zyklisierung aus **3** und **14** entstehenden Dihydropyrandervate **12** und **13**. Von diesen Substanzen war bisher lediglich **13** in der Literatur beschrieben [7].

Die Möglichkeit des natürlichen Vorkommens der genannten Verbindung in *Galium mollugo* L. sollte untersucht werden.

Ein Teil dieser Arbeiten ist bereits in einem vorläufigen Bericht veröffentlicht worden [10].

## Ergebnisse

### 1. Prenylierung von 1,4-Dihydroxy-2-naphthoesäurederivaten unter Katalyse von Bortrifluorid

*o*-Prenyl-phenole können durch Umsetzung von Phenolen mit 1-Hydroxy-3-methyl-buten-(2) oder 3-Hydroxy-3-methyl-buten-(1) in Gegenwart von Friedel-Crafts-Katalysatoren, meist Bortrifluorid, synthetisiert werden [11–14]. Je nach Ausgangsstoffen und Reaktionsbedingungen kann diese Reaktion jedoch auch durch eine gleichzeitige Zyklisierung zu 2,2-Dimethylchromanderivaten führen [12]. Die Prenylierung von 1,4-Dihydroxy-2-naphthoësäure (DHNS; (**2**)) und ihres Methylesters (**10**) unter Katalyse von Bortrifluorid lieferte die Chromanderivate **12** bzw. **13**. Die spektroskopischen Daten von **13** (siehe Methodenteil) deckten sich mit den von Schildknecht *et al.* [7] gemachten Angaben. Verbindung **12** ließ sich durch Behandlung mit Diazomethan in **13** überführen. Die spektroskopischen

Reprint requests to Dr. E. Leistner.

0341-0382/82/0500-0354 \$ 01.30/0



Dieses Werk wurde im Jahr 2013 vom Verlag Zeitschrift für Naturforschung in Zusammenarbeit mit der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. digitalisiert und unter folgender Lizenz veröffentlicht: Creative Commons Namensnennung-Keine Bearbeitung 3.0 Deutschland Lizenz.

Zum 01.01.2015 ist eine Anpassung der Lizenzbedingungen (Entfall der Creative Commons Lizenzbedingung „Keine Bearbeitung“) beabsichtigt, um eine Nachnutzung auch im Rahmen zukünftiger wissenschaftlicher Nutzungsformen zu ermöglichen.

This work has been digitized and published in 2013 by Verlag Zeitschrift für Naturforschung in cooperation with the Max Planck Society for the Advancement of Science under a Creative Commons Attribution-NoDerivs 3.0 Germany License.

On 01.01.2015 it is planned to change the License Conditions (the removal of the Creative Commons License condition "no derivative works"). This is to allow reuse in the area of future scientific usage.

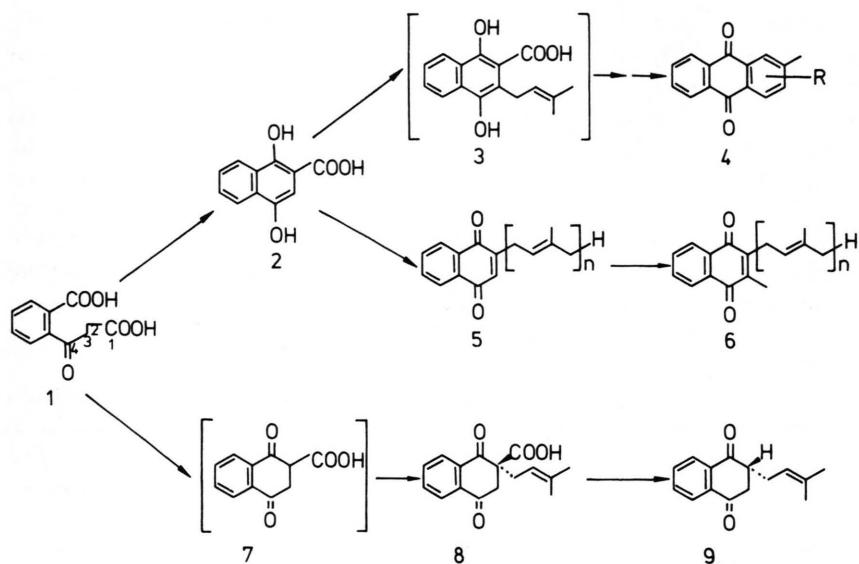


Abb. 1. Biosynthese von Anthrachinonen (**4**), Vitamin K<sub>2</sub> (**6**) und Catalponon (**9**).

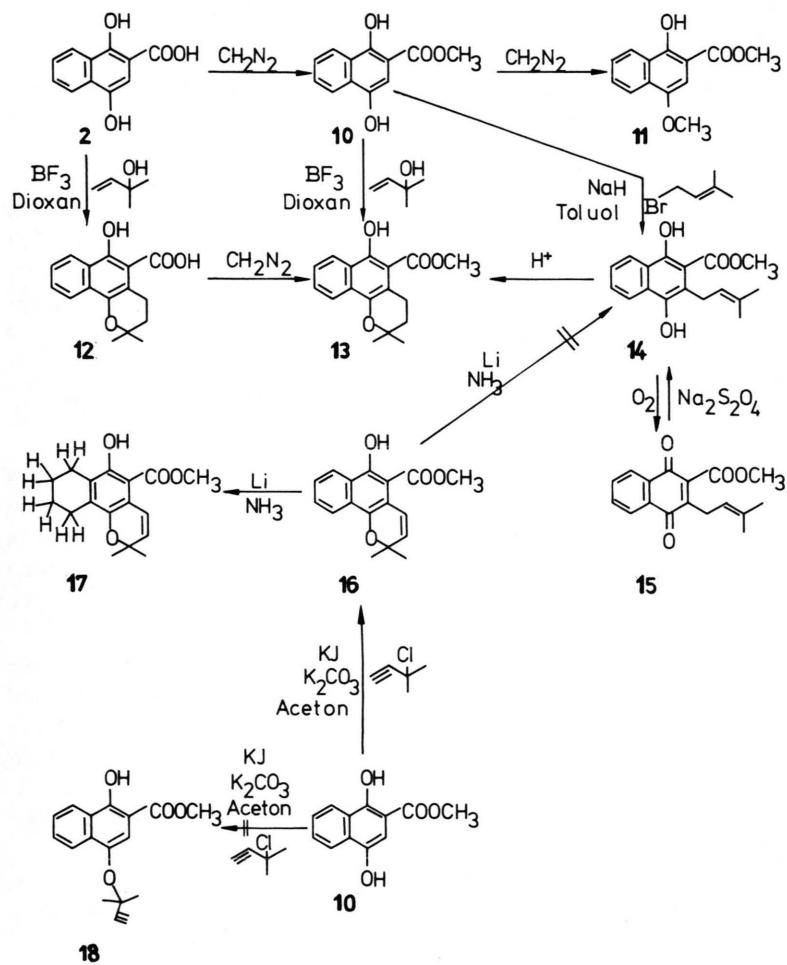


Abb. 2. Synthese prenylierter Naphthalinderivate.

schen Daten von **12** (siehe Methodenteil) stimmten weitgehend mit denen von **13** überein; so erscheinen die Methylgruppen des Dihydropyranringes als Triplets bei 1,86 und 3,18 ppm (je 2 H), die zwei Methylgruppen als ein Singlett bei 1,41 ppm (6 H) und die aromatischen Protonen als Multiplets bei 7,55 und 8,26 ppm (je 2 H).

Während die UV-Spektren von **12** und **13** nahezu deckungsgleich sind, zeigen die Massenspektren die für die Säure (**12**) und ihren Ester (**13**) zu erwartenden Unterschiede: bei dem Ester liefert die Abspaltung von Methanol den Basispeak ( $m/e = 254$ ), während bei der Säure vor allem Abspaltung von Wasser und  $\text{CO}_2$  auftritt ( $m/e = 254, \text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}; m/e = 228, \text{M}^+ - \text{CO}_2$ ).

Bei der Prenylierung von **2** und **10** in Gegenwart von Bortrifluorid konnte in keinem Fall die Bildung der nicht zyklisierten Verbindungen **3** bzw. **14** beobachtet werden. Wurde die OH-Gruppe in der 4-Stellung der DHNS zusätzlich methyliert (**11**), war keine Friedel-Crafts-Alkylierung in der 3-Stellung mehr möglich.

### 2. Versuch zur Carboxylierung von 2-Prenyl-1,4-dihydroxynaphthalin

Desoxylapachol (2-Prenyl-1,4-naphthochinon) wurde nach der Vorschrift von Sandermann und Simatupang [11] hergestellt und mit Natriumdithionit zum entsprechenden Hydrochinon reduziert, das aus Petroläther kristallisierte. Bei dem Versuch, das Phenolat ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) dieser Verbindung mit  $\text{CO}_2$  zu carboxylieren, (25 atm, 130 °C, 6 h), trat vollständige Zersetzung auf. Eine unter gleichen Bedingungen durchgeführte Carboxylierung des 1,4-Naphtho-hydrochinones zu DHNS (**2**) war im Gegensatz dazu jedoch erfolgreich.

### 3. Reduktion von Mollugin (**16**) mit Lithium in flüssigem Ammoniak

Birch *et al.* [15] konnten *o*-Prenyl-phenole durch Reduktion von 2,2-Dimethylchromenen mit metallischem Lithium in flüssigem Ammoniak darstellen.

Mollugin (**16**) reagierte unter diesen Bedingungen jedoch unter Hydrierung des unsubstituierten aromatischen Ringes zu einem Tetrahydromollugin (**17**). Die spektroskopischen Daten dieses Produktes sind im Methodenteil tabellarisch dargestellt. Der Molpeak des Massenspektrums bei  $m/e = 288$  belegt, daß bei der Hydrierung von (**16**) vier Wasser-

stoffatome aufgenommen worden sind. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erscheinen keine Signale von aromatischen Protonen, statt dessen treten nun Multiplets im Bereich von 1,61–2,39 ppm und 2,56–2,86 ppm (je 4 H) auf, was einem Tetralingerüst entspricht. Ähnlich wie beim Mollugin (**16**) erscheinen die =CH-Gruppen des Pyranringes als Doublets bei 6,01 und 6,66 ppm (je 1 H), die beiden Methylgruppen am Pyranring als ein Singlet bei 1,24 ppm (6 H), die Methylestergruppe als Singlett bei 3,83 ppm (3 H) und schließlich die phenolische OH-Gruppe bei 9,72 ppm (1 H).

Die Hauptabsorptionsbande im UV-Spektrum liegt bei 240 nm, was im Vergleich zum Mollugin (**16**) (Hauptabsorptionsbande bei 238 nm) auf eine Verkleinerung des chromophoren Systems hindeutet.

### 4. Versuch zur Synthese des $\alpha,\alpha$ -Dimethyl-propargyläthers von DHNS-Methylester (**18**)

*o*-Prenyl-phenole können durch eine Claisen-Umlagerung aus  $\alpha,\alpha$ -Dimethylallylättern von Phenolen dargestellt werden [12, 16]; die  $\alpha,\alpha$ -Dimethylallylätter sind durch Reduktion der  $\alpha,\alpha$ -Dimethylpropargyläther zugänglich. Bei dem Versuch, nach der von Hlubucek *et al.* [12] angegebenen Methoden den  $\alpha,\alpha$ -Dimethylpropargyläther (**18**) darzustellen, trat jedoch sofort Zyklisierung zum Mollugin (**16**) ein. Die gewünschte Verbindung **18** konnte so nicht erhalten werden.

### 5. Synthese von 2-Methoxycarbonyl-3-prenyl-1,4-dihydroxynaphthalin (**14**)

Ein klassischer Weg zur Kernalkylierung von Phenolen ist die Umsetzung von Alkalipherolaten mit Alkylhalogeniden in apolaren Lösungsmitteln [17–19]. Hlubucek *et al.* [12] haben die Eignung dieser Methode zur Synthese von *o*-Prenyl-phenolen untersucht.

Entsprechend ihren Angaben wurde DHNS-Methylester (**10**) mit Hilfe von Natriumhydrid ins Phenolat überführt und in wasserfreiem Toloul mit  $\gamma,\gamma$ -Dimethylallylbromid zu 2-Methoxycarbonyl-3-prenyl-1,4-dihydroxynaphthalin (**14**) umgesetzt. Diese Verbindung wurde säulenchromatographisch isoliert und aus Petroläther kristallisiert.

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Substanz (Abb. 3) sind deutlich die Signale der 4,4-Dimethylallyl-Seitenkette zu erkennen: 1,79 ppm (3 H, s); 1,89

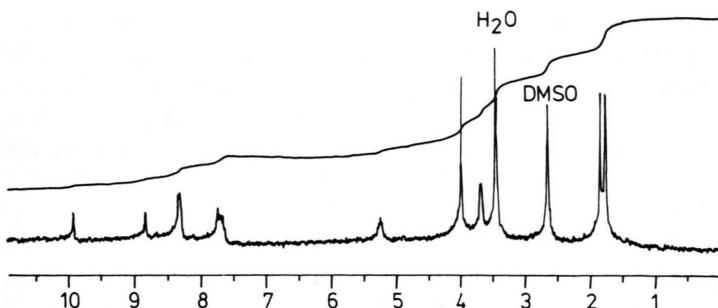


Abb. 3.  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (270 MHz) von 2-Methoxycarbonyl-3-prenyl-1,4-dihydroxynaphthalin (14) in  $\text{DMSO-d}_6$ .

(3 H, s); 5,28 (1 H, t); und 3,74 (2 H, d). Die Signale bei 8,84 und 9,92 ppm (je 1 H, s) entsprechen den phenolischen OH-Gruppen und verschwinden bei Zugabe von  $\text{D}_2\text{O}$ . Die aromatischen Protonen erscheinen als Multipletts bei 7,71 und 8,34 ppm (je 2 H), die Methylestergruppe als Singlett bei 4,04 ppm (3 H).

Im Massenspektrum erscheint der Molekülpeak bei  $m/e = 286$  (36%); weitere Signale liegen bei  $m/e$  254 ( $\text{M}^+ - \text{MeOH}$ ; 100%), 239 ( $\text{M}^+ - \text{MeOH-Me}$ ; 71%), 211 ( $\text{M}^+ - \text{MeOH-Me-CO}$ ; 54%) und 198 ( $\text{M}^+ - \text{MeOH-C}_4\text{H}_8$ ; 62%).

Das UV-Spektrum entspricht weitgehend dem der Ausgangsverbindung (10); die Absorptionsmaxima liegen bei 372 nm ( $\log \epsilon = 3,78$ ), 317 (357), 264 (4,43) und 220 (4,61).

Das Infrarotspektrum des Syntheseproduktes (14) (Abb. 4) zeigt deutlich die Absorptionsbande der nicht chelatisierten OH-Gruppe bei  $3520 \text{ cm}^{-1}$ . Die C=O-Streckschwingung der Methylestergruppe ergeben ein Signal bei  $1628 \text{ cm}^{-1}$ , was auf die Chelatisierung mit der benachbarten OH-Gruppe zurückzuführen ist.

#### 6. Oxidation von 2-Methylcarbonyl-3-prenyl-1,4-dihydroxynaphthalin (14) zu 2-Methoxycarbonyl-3-prenyl-1,4-naphthochinon (15)

Mit Hilfe von Luftsauerstoff konnte das Naphtho-hydrochinonderivat (14) in das Naphthochinonderi-

vat (15) überführt werden. Verbindung (15) wurde dünnenschichtchromatographisch isoliert und aus Petroläther bei  $-20^\circ\text{C}$  kristallisiert. Die spektroskopischen Daten, die in Abschnitt 9 diskutiert werden, bestätigten die erwartete Struktur.

#### 7. Zyklisierung von 2-Methoxycarbonyl-3-prenyl-1,4-dihydroxynaphthalin (14) zu Dihydromollugin (13)

Unter Säureeinfluß zyklisierte Verbindung 14 zu dem 2,2-Dimethylchromenderivat 13. Das auf diese Weise erhaltene Dihydromollugin (13) cochromatographierte in fünf dünnenschichtchromatographischen Laufmitteln mit der unter 1. beschriebenen authentischen Verbindung.

#### 8. Versuche zur Synthese von 1,4-Dihydroxy-3-prenyl-2-naphthoësäure (3)

Es gelang nicht, die freie Säure 3 durch Hydrolyse des Esters 14 mit Hilfe von wäßriger oder äthanolischer Natronlauge oder von Trimethylsilyl-jodid [20, 21] herzustellen, da stets Zersetzung zu verschiedenen Verbindungen, vor allem 12 und 13, auftrat. Ebensowenig waren Versuche zur Synthese von 3 aus DHNS (2) und  $\gamma,\gamma$ -Dimethylallylbromid erfolgreich.

#### 9. Isolierung von 2-Methoxycarbonyl-3-prenyl-1,4-naphthochinon (15) aus Wurzeln von *G. mollugo L.*

Das Wurzelgewebe einer fünf Jahre alten Pflanze von *G. mollugo* wurde mit Aceton extrahiert, und

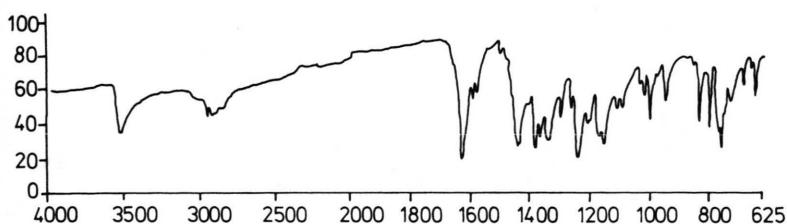


Abb. 4. Infrarotspektrum (KBr) von 2-Methoxycarbonyl-3-prenyl-1,4-dihydroxynaphthalin (14).

der Extrakt durch Zugabe von *n*-Hexan und Wasser in eine lipophile und eine hydrophile Phase getrennt. Die lipophile Phase wurde dünnenschichtchromatographisch auf das Vorhandensein von **12**, **13**, **14** und **15** geprüft; dabei ergaben sich lediglich Hinweise auf die Gegenwart von Verbindung **15**. Diese Substanz wurde aus dem Extrakt säulenchromatographisch isoliert und auf das Petroläther bei  $-20^{\circ}\text{C}$  kristallisiert.

Die spektroskopischen Daten der erhaltenen Substanz stimmten vollständig mit denen von synthetisch erhaltenen 2-Methoxycarbonyl-3-prenyl-1,4-naphthochinon (**15**) überein. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abb. 5) zeigt die Signale der  $\gamma,\gamma$ -Dimethylallylgruppe bei 1,71 ppm (3 H, s), 1,74 (3 H, s), 5,10 (1 H, t) und 3,33 (2 H, d). Die Methylestergruppe erscheint bei 3,96 ppm (3 H, s), die aromatischen

Protonen bei 7,75 und 8,10 ppm (je 2 H, m). Im Gegensatz zum  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **14** (Abb. 3) fehlen die Signale phenolischer OH-Gruppen. Das Massenspektrum (Abb. 6) zeigt neben dem Molekülpeak bei  $m/e = 284$  prominente Peaks bei  $m/e = 269$  ( $\text{M}^+ - \text{Me}$ ), 252 ( $\text{M}^+ - \text{MeOH}$ ), 237 ( $\text{M}^+ - \text{MeOH} - \text{Me}$ ) und 209 ( $\text{M}^+ - \text{MeOH} - \text{Me} - \text{CO}$ ).

Im Infrarotspektrum (Abb. 7) treten die starken Banden der  $\text{C=O}$ -Streckschwingungen des Chinonsystems bei  $1652$  und  $1662\text{ cm}^{-1}$  hervor. Bei  $1735\text{ cm}^{-1}$  erscheint die  $\text{C=O}$ -Streckschwingung der Methylestergruppe, während – im Gegensatz zum Spektrum der Verbindung **14** (Abb. 4) – keine Signale von Hydroxylgruppen auftreten.

Die UV-Absorptionsmaxima (MeOH) liegen bei 338 nm ( $\log \epsilon = 3,48$ ), 262 (Schulter; 4,10), 252 (4,26) und 246 (4,27); das UV-Spektrum ist damit

Abb. 5.  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz) von 2-Methoxycarbonyl-3-prenyl-1,4-naphthochinon (**15**) in  $\text{CDCl}_3$ .

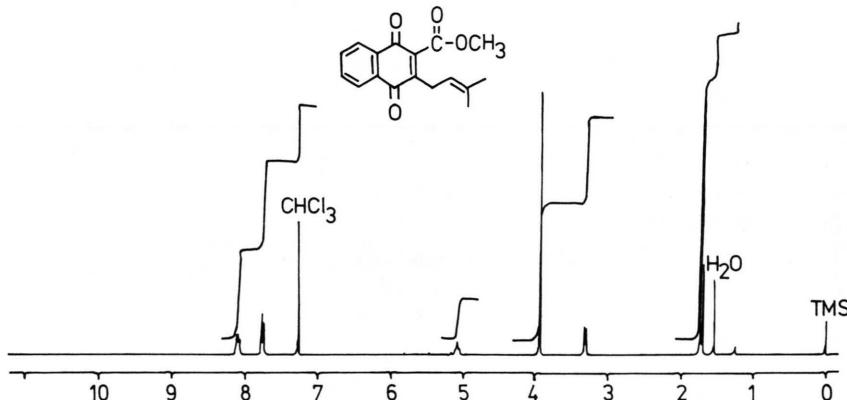
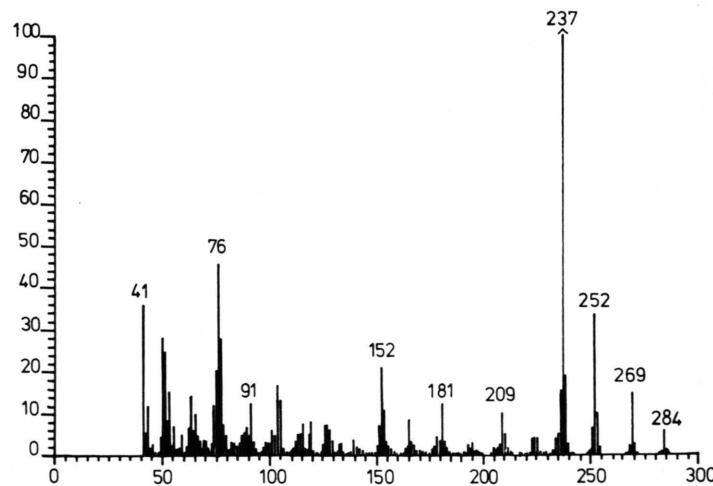


Abb. 6. Massenspektrum von 2-Methoxycarbonyl-3-prenyl-1,4-naphthochinon (**15**).



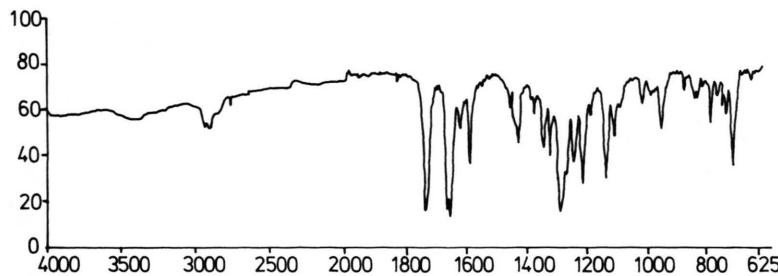


Abb. 7. Infrarotspektrum (KBr) von 2-Methoxycarbonyl-3-prenyl-1,4-naphthochinon (15).

fast deckungsgleich mit demjenigen des 1,4-Naphthochinones.

Reduktion der isolierten Verbindung **15** in Gegenwart von Natriumdithionit ergab **14**, das unter Säureeinfluß zum Dihydropyranerivat **13** zyklierte; beide Verbindungen wurden dünnenschichtchromatographisch und spektrophotometrisch identifiziert.

## Diskussion

Im Rahmen der beschriebenen Arbeiten wurde der neue Naturstoff 2-Methoxycarbonyl-3-prenyl-1,4-naphthochinon (**15**) aus Wurzeln von *Galium mollugo* isoliert; seine Struktur wurde durch spektroskopische Methoden, Synthese und Derivatisierung aufgeklärt.

Das natürliche Vorkommen dieser Substanz in einer anthrachinonführenden Pflanze bestätigt die Auffassung [2, 6], daß bei der Biosynthese der Anthrachinone in Rubiaceen die Prenylierung in der Position erfolgt, die dem C-3 der OSB [1] entspricht (Abb. 1). Das steht im Gegensatz zur Biosynthese von Vitamin K und Catalponon, bei denen die Prenylierung in der 2-Stellung stattfindet [4, 5]. Unter Berücksichtigung des kürzlich erbrachten Nachweises [9, 22, 23], daß die Aktivierung der OSB [1] bei der Bildung von Anthrachinonen und von Vitamin K in gleicher Weise nämlich durch Veresterung mit Coenzym A an der aromatischen Carboxylgruppe erfolgt, ist anzunehmen, daß die Biosynthese beider Naturstoffgruppen bis zur DHNS (**2**) gleich läuft und daß die Prenylierung der DHNS (**2**) diejenige Stoffwechselreaktion ist, an der sich der Reaktionsweg zum Vitamin K<sub>2</sub> und zu den Anthrachinonen verzweigt.

## Material und Methoden

### 1. Pflanzenmaterial und Geräte

Die Anzucht der *Galium mollugo*-Pflanzen erfolgte auf dem Versuchsfeld dieses Institutes; die Samen stammten aus dem Botanischen Garten der Universität Tübingen.

Die IR-Spektren (KBr-Preßlinge) wurden mit einem Perkin-Elmer 254 Grating Infrarotspektrometer hergestellt. Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte an den Geräten WH 90 (90 MHz), WH 270 (270 MHz) und WH 300 (300 MHz) der Firma Bruker-Physik. Massenspektren wurden mit einem Varian MAT SM 1B und einem Varian MAT 44S mit Datenverarbeitung Spectro System (MAT 188) angefertigt.

### 2. Säulenchromatographie

Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 der Fa. Merck, Darmstadt, verwendet, das zuvor mit 2 N HCl und dann bis zur Neutralität mit Wasser gewaschen und bei 95 °C aktiviert worden war.

### 3. Synthese von **2**, **16** und $\gamma,\gamma$ -Dimethylallylbromid

DHNS (**2**) wurde nach der Vorschrift von Young [24] hergestellt und nach der von McGovern und Bentley [25] beschriebenen Methode in ihre methylierten Derivate umgewandelt.  $\gamma,\gamma$ -Dimethylallylbromid wurde nach den Angaben von Simon *et al.* [26] synthetisiert. Mollugin (**16**) wurde nach dem Verfahren von Schildknecht *et al.* [7] oder aus DHNS-Methylester (**10**) und 3-Methyl-3-Hydroxybutin-(1) unter Katalyse von BF<sub>3</sub> dargestellt (Ausbeute 19%).

#### 4. Synthese von **12**

2,04 g (10 mmol) DHNS (**2**), gelöst in 5,5 ml wasserfreiem Dioxan, wurden bei 65 °C innerhalb von 4½ Stunden mit 4,16 ml (40 mmol) 3-Hydroxy-3-methyl-buten-(1) und 0,8 ml frisch destilliertem Bortrifluorid-ätherat versetzt. Nach weiteren 2 Stunden wurde das Gemisch mit 30 ml Äther versetzt und mit 0,1-prozentiger Natriumdithionitlösung gewaschen. Die Ätherphase wurde viermal mit 50 ml 5-prozentiger wäßriger Natriumcarbonatlösung, die 0,1% Natriumditionit enthielt, ausgeschüttelt. Die vereinigten Wasserphasen wurde angesäuert (6 N HCl) und 3 mal mit jeweils 50 ml Äther ausgeschüttelt. Die Ätherphasen wurden nach Trocknung über Natriumsulfat eingeengt. Der Rückstand wurde über eine Säule von 100 g säuregewaschenem Kieselgel mit Toluol/Diäthyläther 9:1 als Laufmittel chromatographiert. Die Fraktionen 4–6 (je 25 ml), die die Verbindung **12** enthielten, wurden vereinigt, zur Trockne eingeengt, und der Rückstand wurde zweimal aus Toluol/*n*-Hexan 9:1 kristallisiert.

Ausbeute 102 mg (3,8%), gelbe Kristalle. Smp. 164 °C.

#### Spektroskopische Daten:

UV:  $\lambda_{\text{max}}(\text{MeOH}) = 374 \text{ nm}$  ( $\log \varepsilon = 3,68$ ); 324 (3,47); 268 (4,30); 259 (Schulter; 4,26); 221 (4,35).

IR:  $\nu_{\text{max}}(\text{KBr}) = 2960, 2900, 1615, 1580, 1570, 1430, 1290, 1240, 1225, 1160, 980 \text{ cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$ : (90 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; TMS = 0)  $\delta = 1,41$  ppm (6 H, s); 1,86 (2 H, t); 3,18 (2 H, t); 7,55 (2 H, m); 8,26 (2 H, m).

MS:  $m/e = 272$  ( $\text{M}^+$ ; 23%); 254 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ; 53%); 228 ( $\text{M}^+ - \text{CO}_2$ ; 64%); 198 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{C}_4\text{H}_8$ ; 23%); 172 ( $\text{M}^+ - \text{CO}_2 - \text{C}_4\text{H}_8$ ; 100%).

#### 5. Synthese von **13**

436 mg (2 mmol) DHNS-Methylester (**10**) wurden mit 0,104 ml (1 mmol) 3-Hydroxy-3-methyl-buten-(1) und 1,1 mol wasserfreiem Dioxan gemischt. Innerhalb von 30 min wurden bei 60 °C 0,14 ml frisch destilliertes Bortrifluorid-ätherat zugesetzt. Nach weiteren 30 min wurde das Gemisch mit 40 ml Diäthyläther versetzt und mit 1 M Natriumcarbonatlösung mit Wasser gewaschen. Die Ätherphase wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde über eine Säule von 50 g Kieselgel mit Toluol als Laufmittel chromatographiert. Die Fraktionen 5–8 (je 20 ml), die die

Verbindung **13** enthielten, wurden vereinigt, zur Trockne eingeengt und aus *n*-Hexan und aus Methanol kristallisiert.

Ausbeute 108,3 mg (37%) gelbe Kristalle. Smp. 101–102 °C (Lit.: 104 °C (7)).

#### Spektroskopische Daten:

UV:  $\lambda_{\text{max}}(\text{EtOH}) = 375 \text{ nm}$  ( $\log \varepsilon = 4,01$ ); 322 (3,77), 270 (4,47); 260 (Schulter; 4,40); 215 (4,61).

IR:  $\nu_{\text{max}}(\text{KBr}) = 2970, 2930, 1642, 1637, 1588, 1576, 1441, 1380, 1338, 1242, 804, 771 \text{ cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ , TMS = 0)  $\delta = 1,42$  (s, 6 H), 1,90 (t, 2 H) 3,09 (t, 2 H); 4,01 (s, 3 H); 7,74–8,43 (m, 4 H); 11,76 (s, 1 H).

MS:  $m/e = 286$  ( $\text{M}^+$ , 90%); 254 ( $\text{M}^+ - \text{MeOH}$ , 100%); 239 ( $\text{M}^+ - \text{MeOH}$ , 45%); 212 (50%); 198 (90%); 170 (70%).

#### 6. Reduktion von Mollugin (**16**) mit Lithium in flüssigem Ammoniak

Zu einer Lösung von 1 g Mollugin (**16**) in 135 ml flüssigem Ammoniak wurden innerhalb von 30 min 100 mg metallisches Lithium gegeben und gelöst. Nach Zugabe von 1 g Ammoniumchlorid wurde der Ammoniak abgedampft und das Produkt in 50 ml = 0,1-prozentiger Natriumdithionitlösung aufgenommen. Nach Ansäuern mit 2 N HCl wurde dreimal mit 50 ml Äther ausgeschüttelt. Die Ätherphasen wurden eingeengt und der Rückstand über 100 g säuregewaschenes Kieselgel mit Toluol/*n*-Hexan 1:1 als Laufmittel chromatographiert. Die Fraktionen 14 bis 27 (je 20 ml), die die Verbindung **17** enthielten, wurden vereinigt, eingeengt und auf 10 Kieselgelplatten (20 × 20 cm; Schichtdicke 1 mm) aufgetragen. Nach Entwicklung mit Toluol/*n*-Hexan 1:1 wurde Verbindung **17** ( $R_f$  0,63) mit Äther eluiert. Nach dem Einengen wurde aus *n*-Hexan zweimal kristallisiert.

Ausbeute 57,1 mg (5,63%), gelbe Kristalle. Smp. 111 °C.

#### Spektroskopische Daten des Tetrahydromollugins (**17**):

UV:  $\lambda_{\text{max}}(\text{MeOH}) = 367 \text{ nm}$  ( $\log \varepsilon = 3,82$ ), 240 nm (4,46).

IR:  $\nu_{\text{max}}(\text{KBr}) = 2935, 1655, 1603, 1432, 1410, 1325, 1210, 990 \text{ cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO: TMS = 0)  $\delta = 1,24$  (s, 6 H); 1,61–2,39 (m, 4 H); 2,56–2,86 (m, 4 H); 3,83 (s, 3 H); 6,01 (d, 1 H); 6,66 (d, 1 H); 9,72 (s, 1 H).

MS:  $m/e$  288 ( $M^+$ , 40%); 256 ( $M^+-\text{MeOH}$ , 100%); 241 ( $M^+-\text{MeOH}-\text{Me}$ , 11%); 214 ( $M^+-\text{MeOH}-\text{C}_3\text{H}_6$ , 36%), 201 ( $M^+-\text{MeOH}-\text{C}_4\text{H}_7$ , 16%), 173 ( $M^+-\text{MeOH}-\text{C}_4\text{H}_7-\text{CO}$ , 11%).

### 7. Synthese von **14**

Die Reaktion wurde in einer Stickstoffatmosphäre unter sorgfältigstem Ausschluß von Feuchtigkeit durchgeführt. Alle Glasapparaturen wurden zunächst bei 120 °C getrocknet und noch vor dem Abkühlen zusammengesetzt.

125 mg (5,2 mmol) Natriumhydrid, mit Petroläther vom anhaftenden Paraffin befreit, wurden in 30 ml getrocknetem Toluol suspendiert und gerührt. Aus einem heizbaren Tropftrichter wurde eine Lösung von 1,09 g (5 mmol) DHNS-Methylester (**10**) in 20 ml getrocknetem Toluol von ca. 100 °C innerhalb von 10 min zugetropft. Anschließend wurden 30 ml Toluol aus dem Gemisch abdestilliert. Nach Zugabe von 0,9 g (6 mmol)  $\gamma,\gamma$ -Dimethylallylbromid wurde das Gemisch drei Stunden unter Röhren am Rückfluß gekocht.

Nach dem Abkühlen wurde der Reaktionsansatz mit Hilfe von 50 ml Diäthyläther und 100 ml 1-prozentiger wäßriger Zitronensäurelösung in einen Schütteltrichter unterführt. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt, noch einmal mit 50 ml Äther ausgeschüttelt und verworfen. Zur Reduktion von entstandenem **15** wurden die vereinigten Ätherphasen 1 Stunde mit gesättigter wäßriger Natriumdithionitlösung heftig gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeengt. Der ölige Rückstand wurde mit *n*-Hexan/Diäthyläther 9:1 als Laufmittel bei +4 °C unter Lichtausschluß über eine Säule von 200 g säuregewaschenem Kieselgel chromatographiert. Die Fraktionen 7–11 (je 100 ml), die die Verbindung **14** enthielten, wurden vereinigt und zur Trockne eingeengt. Das Produkt wurde aus *n*-Hexan zweimal umkristallisiert.

Ausbeute 345 mg (24,1%), gelbbraune Kristalle. Smp.: 89 °C.

### 8. Oxidation von **14** zu **15**

Durch eine Lösung von 7 mg **14** in 3 ml Methanol wurde 30 min lang ein schwacher Luftstrom geleitet; verdunstetes Methanol wurde ersetzt. Die Lösung wurde eingeengt und auf zwei Kieselgel-Fertigfo-

lien (20 × 20 cm; Schichtdicke 0,25 mm; Fa. Macherey und Nagel, Düren) aufgetragen. Nach Entwickeln mit Toluol als Laufmittel wurde **15** ( $R_f$  0,50) mit Äther eluiert und nach dem Einengen aus *n*-Hexan bei –20 °C kristallisiert.

Ausbeute 2,3 mg (33%), gelbe Kristalle. Smp.: 43 °C.

### 9. Umlagerung von **14** in **13**

0,5 mg **14** wurden in 0,2 ml Dioxan gelöst. Nach Zugabe von 20 µl rauchender Salzsäure wurde die Lösung in einer Stickstoffatmosphäre 3 h bei 80 °C gehalten.

### 10. Isolierung von **15** aus Wurzeln von *G. mollugo*

Das zerkleinerte und gewaschene Wurzelgewebe einer 5 Jahre alten Pflanze von *G. mollugo* (314,2 g) wurde in 1,4 l Aceton bei Raumtemperatur mit einem Ultra-Turrax T 45 N (IKA-Werk, Staufen i. Breisgau) extrahiert. Nach dem Abnutschen wurde das Gewebe noch einmal mit 750 ml Aceton nach-extrahiert und wieder abgenutscht. Die vereinigten Acetonextrakte wurden bei vermindertem Druck ohne Erwärmen auf 500 ml eingeengt, in einem Scheidetrichter mit 250 ml Wasser und 500 ml *n*-Hexan versetzt und kräftig geschüttelt. Nach Zentrifugation wurde die Hexanphase abgetrennt, durch Watte filtriert und zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde in 10 ml Petroläther (40–60 °C)/Methanol (30:1) aufgenommen und mit demselben Gemisch als Laufmittel bei 4 °C in der Dunkelheit über eine Säule von 200 g säuregewaschenem Kieselgel chromatographiert. Die Fraktionen 34 bis 44 (je 10 ml), die die Verbindung **15** enthielten, wurden vereinigt, zur Trockne eingeengt, und der Rückstand wurde aus *n*-Hexan bei –20 °C kristallisiert.

Ausbeute 5,0 mg gelbe Kristalle. Smp.: 43 °C.

### Danksagung

Diese Arbeit wurde mit finanzieller Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Forschergruppe „Sekundäre Naturstoffe/Zellkulturen“) sowie des Fonds der Chemischen Industrie durchgeführt. Wir danken Herrn Prof. H. G. Floss, School of Pharmacy, Lafayette, USA, für hilfreiche Diskussionen und Frau M. Winnemöller für die ausgezeichnete technische Assistenz.

- [1] P. Dansette u. R. Azerad, Biochem. Biophys. Res. Commun. **40**, 1090–1095 (1970).
- [2] E. Leistner, Phytochemistry **12**, 337–345 (1973).
- [3] K. Inoue, S. Ueda, Y. Shiobara, J. Kimura (née Wada) u. H. Inouye, J. Chem. Soc. Perkin I, **1981**, 1246–1258.
- [4] R. M. Baldwin, C. D. Snyder u. H. Rapoport, Biochemistry **13**, 1523–1530 (1974).
- [5] K. Inoue, S. Ueda, Y. Shiobara u. H. Inouye, Tetrahedron Letters **21**, 621 (1980).
- [6] K. Inoue, Y. Shiobara, H. Nayashiro, H. Inouye, G. Wilson u. M. H. Zenk, J. C. S. Chem. Commun. **1979**, 957–959.
- [7] H. Schildknecht, F. Straub u. V. Scheidel, Liebigs Ann. Chem., **1976**, 1295–1312.
- [8] E. Leistner, Quinonoid Pigments in: Pigments in Plants, (F. C. Czygan, Hrsg.), pp. 352–369, Fischer-Verlag, Stuttgart 1980.
- [9] L. Heide u. E. Leistner, Manuskript in Vorbereitung.
- [10] L. Heide u. E. Leistner, J. C. S. Chem. Commun. **1981**, 334–336.
- [11] W. Sandermann u. M. H. Simatupang, Chem. Ber. **96**, 2182–2185 (1963).
- [12] J. Hlubucek, E. Ritchie u. W. C. Taylor, Aust. J. Chem. **24**, 2355–2363 (1971).
- [13] A. R. Burnett u. R. H. Thomson, Chem. Ind. (London), **1968**, 1771.
- [14] L. Jurd, K. Stevens u. G. Manners, Tetrahedron Lett. **25**, 2275–2278 (1971).
- [15] A. J. Birch, A. Maung u. A. Pelter, Aust. J. Chem. **22**, 1923–1932 (1969).
- [16] R. D. H. Murray, M. M. Ballentyne u. K. P. Mathai, Tetrahedron **27**, 1247–1251 (1971).
- [17] L. Claisen, Ann. Chem. **442**, 210–245 (1925).
- [18] N. Kornblum, P. J. Berrian u. W. J. Le Noble, J. Am. Chem. Soc. **85**, 1141–1147 (1963).
- [19] N. Kornblum, R. Seltzer u. P. Haberfield, J. Am. Chem. Soc. **85**, 1148–1154 (1963).
- [20] M. E. Jung u. M. A. Lyster, J. Am. Chem. Soc. **99**, 968–969 (1977).
- [21] Tse-Lok Ho u. G. A. Olah, Angew. Chem. **88**, 847 (1976).
- [22] L. Heide u. E. Leistner, FEBS-Letters **128**, 201–204 (1981).
- [23] R. Kolkmann, G. Knauel, S. Arendt u. E. Leistner, FEBS-Letters **137**, 53–56 (1982).
- [24] I. G. Young, Biochemistry **14**, 399–406 (1975).
- [25] E. P. McGovern u. R. Bentley, Arch. Biochem. Biophys. **188**, 53–63 (1978).
- [26] H. L. Simon, A. Kaufmann u. H. Schinz, Helv. Chim. Acta **29**, 1133 (1946).