

HANS MUXFELDT

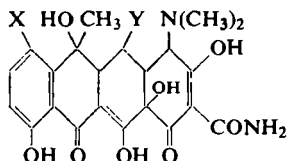
Synthese tetracyclischer Abbauprodukte von Anhydro-tetracyclinen *)

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Braunschweig

(Eingegangen am 13. Juli 1959)

Es wird die Synthese des (\pm)-Desdimethylamino-12a-desoxy-anhydro-aureomycins (IIIa) beschrieben.

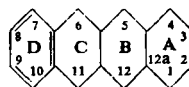
Als Tetracycline bezeichnet man eine Gruppe von Streptomyces-Metaboliten¹⁻⁶⁾, von denen das Tetracyclin (Ia)²⁾, Terramycin (Ib)¹⁾ und Aureomycin (Ic)^{2,3)} im Verlauf der vergangenen Jahre in der Chemotherapie von Infektionskrankheiten relativ große praktische Bedeutung erlangt haben⁷⁻⁹⁾. Obgleich die Konstitution des Terramycins (Ib) bereits im Jahre 1952¹⁾ und kurz darauf die des Aureomycins (Ic) aufgeklärt wurden^{2,3)}, sind bis vor kurzem¹⁰⁾ keine Arbeiten über die Synthese dieser



Ia: X = Y = H

Ib: X = H, Y = OH

Ic: X = Cl, Y = H

Bezifferung¹⁾

*) Vorliegende Arbeit enthält die Habilitationsschrift des Verfassers, Techn. Hochschule Braunschweig 1958.

¹⁾ F. A. HOCHSTEIN, C. R. STEPHENS, L. H. CONOVER, P. P. REGNA, R. PASTERNAK, P. N. GORDON, F. J. PILGRIM, K. J. BRUNINGS und R. B. WOODWARD, J. Amer. chem. Soc. **75**, 5455 [1953].

²⁾ C. R. STEPHENS, L. H. CONOVER, R. PASTERNAK, F. A. HOCHSTEIN, W. T. MORELAND, P. P. REGNA, F. J. PILGRIM, K. J. BRUNINGS und R. B. WOODWARD, J. Amer. chem. Soc. **76**, 3568 [1954].

³⁾ C. W. WALLER, B. L. HUTSCHINGS, R. W. BROSCARD, A. A. GOLDMANN, W. J. STEIN, C. F. WOLF und J. H. WILLIAMS, J. Amer. chem. Soc. **74**, 4981 [1952].

⁴⁾ A. P. DOERSCHUK, B. A. BITTLER und J. R. D. MCCORMICK, J. Amer. chem. Soc. **77**, 4687 [1955]; P. SENSI, G. A. DE FERRARI, G. G. GALLO und G. ROLLAND, Farmaco [Pavia], Ed. sci. **10**, 337 [1955].

⁵⁾ J. R. D. MCCORMICK, N. O. SJOLANDER, U. HIRSCH, E. R. JENSEN und A. P. DOERSCHUK, J. Amer. chem. Soc. **79**, 4561 [1957].

⁶⁾ J. R. D. MCCORMICK, P. A. MILLER, J. A. GROWICH, N. O. SJOLANDER und A. P. DOERSCHUK, J. Amer. chem. Soc. **80**, 5572 [1958].

⁷⁾ H. F. DOWLING, „Tetracycline“, Medical Encyclopedia, Inc. New York 1955.

⁸⁾ M. M. MUSSELMAN, „Aureomycin“, Medical Encyclopedia, Inc. New York 1956.

⁹⁾ M. H. LEPPER, „Terramycin“, Medical Encyclopedia, Inc. New York 1956.

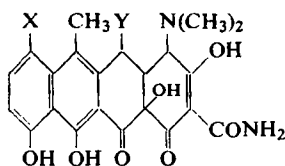
¹⁰⁾ Kürzlich wurde aus den LEDERLE-LABORATORIEN über die Synthese des Desdimethylamino-12a-desoxy-desmethyl-anhydro-chlortetracyclins (IIIa, H statt CH₃) berichtet. J. H. BOOTHE, A. S. KENDE, T. L. FIELDS und R. G. WILKINSON, J. Amer. chem. Soc. **81**, 1006 [1959].

Verbindungen oder derjenigen ihrer Abbauprodukte, in denen das tetracyclische Ringsystem erhalten ist, bekanntgeworden¹¹⁾.

Die Untersuchung synthetischer Verbindungen der Tetracyclin-Reihe erscheint nun insbesondere deshalb interessant, weil neben den natürlich vorkommenden Tetracyclinen eine ganze Reihe ihrer tetracyclischen Abbau- und Umwandlungsprodukte biologisch aktive Verbindungen darstellen^{12,13)} und Hypothesen über das die biologischen Eigenschaften bedingende Grundgerüst naheliegen.

Einer Totalsynthese der Tetracycline selbst stehen erhebliche Schwierigkeiten im Wege, die vorwiegend bedingt sind durch die Alkalilabilität des allen Tetracyclinen eigenen β -Tetracarbonylsystems sowie durch den Übergang der Tetracycline in Anhydro-tetracycline (IIa–c), der bereits unter relativ milder Säureeinwirkung eintritt^{1–3)}. Nicht zuletzt aber sind die Synthesemöglichkeiten durch die zahlreichen Substituenten und Ringverknüpfungen und die dadurch bedingten stereochemischen Aufgabestellungen eingeschränkt. Wir haben daher unsere Problemstellung insofern vereinfacht, als wir vorerst diejenigen Faktoren, die die Säurelabilität der Tetracycline bedingen, ausgeschlossen und uns auf Versuche zum Aufbau von Anhydro- und 6-Desoxy-tetracyclinen¹²⁾ beschränkt haben.

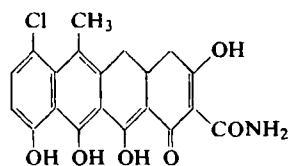
Im folgenden soll derjenige Teil unserer Untersuchungen zur Synthese des Anhydro-aureomycins (IIc) beschrieben werden, durch den wir den Anschluß an partialsynthetische Studien¹⁴⁾ gewonnen haben, während unsere Arbeiten zum Aufbau von 6-Desoxy-tetracyclinen nur so weit berücksichtigt werden, als sie mit den Versuchen zur Synthese von IIc konform laufen.



II a: X = Y = H

II b: X = H, Y = OH

II c: X = Cl, Y = H



III a

III b: H statt Cl

¹¹⁾ Dagegen sind von verschiedenen Arbeitskreisen Modellversuche zum Aufbau von Tetracyclinen angestellt worden. Vgl. M. M. SCHEMJAKIN, M. N. KOLOSSOW, M. G. KARAPETJAN und JE. S. TSCHAMAN, Ber. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss. **112**, 669 [1957]; M. M. SCHEMJAKIN, JU. A. ARBUSOW, W. W. ONOPIENKO und G. A. SCHATENSCHTEIN, ebenda **113**, 794 [1958]; H. H. INHOFFEN, H. MUXFELDT, H. SCHAEFER und H. KRÄMER, Croat. chim. Acta **29**, 329 [1957]; M. GATES und C. L. DICKINSON, J. org. Chemistry **22**, 1398 [1957]; HUANG YAO-TSENG, und HSU YUEN-YAO, Acta chimica sinica **24**, 47 [1958]; HUANG YAO-TSENG, TSUNG HUI-CHUAN, TAI LI-HSIN, SHENG HUAI-YU und TU TUNG-YUAN, ebenda **24**, 311, 322, 326, 327 [1958]; K. TOMINO, Chem. Pharm. Bl. [Japan] **6**, 320 [1958]; HUANG YAO-TSENG, SHENG HUAI-YU, TAI LI-HSIN und TU TUNG-YUAN, Acta chimica sinica **24**, 53 [1958]; HUANG YAO-TSENG, NEE DA-NAN, HSU YUEN-YAO, FUNG HUI-MIN und TSUNG HUI-CHUAN, ebenda **24**, 62 [1958].

¹²⁾ C. R. STEPHENS, K. MURAI, H. H. RENNHARDT, L. H. CONOVER und K. J. BRUNINGS, J. Amer. chem. Soc. **80**, 5324 [1958].

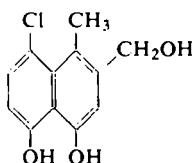
¹³⁾ J. E. LYNCH und C. R. STEPHENS, „Antibiotics Annual 1955–1956“, Medical Encyclopedia, Inc. New York 1956, S. 466–472; W. SIEDEL, A. SÖDER und F. LINDNER, Münchener med. Wschr. **17**, 661 [1958].

¹⁴⁾ Vorl. Mitteil.: H. MUXFELDT und A. KREUTZER, Naturwissenschaften **46**, 204 [1959].

Wir berichten über die Synthese des Desdimethylamino-12a-desoxy-anhydro-aureomycins (IIIa) und beginnen mit der Beschreibung des Aufbaus der Ringe C und D dieser Verbindung.

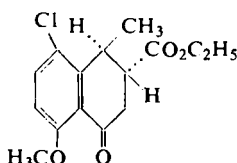
SYNTHESE DES TERRANAPHTHOLS^{15,16)}

Derivate des beim reduktiven Alkaliabbau von Terramycin (Ib) entstehenden Terranaphthols (IVb)¹⁾ schienen uns für den Aufbau von Anhydro-tetracyclinen (IIa—c) besonders geeignet. Da wir andererseits für Studien in der 6-Desoxy-tetracyclin-Reihe eine stereospezifische Synthese des *trans*-3-Carbäthoxy-4-methyl-8-methoxy-tetralons (Vb) oder seines 5-Chlor-Derivates Va auszuarbeiten hatten, haben wir uns zunächst mit dieser Aufgabe beschäftigt, von der Annahme ausgehend, daß sich Verbindungen vom Typ V leicht in Derivate des Terranaphthols (IVb) würden überführen lassen.



IVa

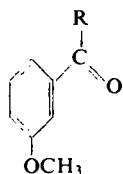
IVb: H statt Cl



Va

Vb: H statt Cl

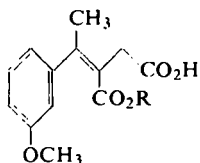
Als Ausgangsmaterial für Va bot sich der als Reaktionsprodukt einer Stobbe-Kondensation von 3-Methoxy-acetophenon (VIa) mit Bernsteinsäure-diäthylester neben VIIa zu erwartende Halbester VIIa an, da er die stereochemischen Voraussetzungen für den Aufbau von Va erfüllt und die Konfigurationszuordnung der aus einer Stobbe-Kondensation aromatischer Ketone resultierenden *cis-trans*-isomeren Halbester nach einem Verfahren von W.S. JOHNSON und A. GOLDMAN¹⁷⁾ eindeutig und in einfacher Weise möglich ist.



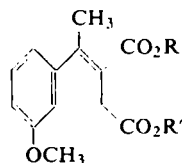
VIa: R = OH

VIb: R = O-CO₂C₂H₅VIc: R = CH(CO₂C₂H₅)₂VIc: R = CH₃

VIe: R = Cl

VIIa: R = C₂H₅

VIIb: R = H

VIIIa: R = C₂H₅, R' = H

VIIIb: R = R' = H

VIIIc: R = R' = C₂H₅

3-Methoxy-acetophenon (VIa) stellten wir aus 3-Methoxy-benzoesäure (VIa) dar, indem wir VIa über das gemischte Anhydrid VIb mit Magnesium-malonester-methylat¹⁸⁾ in den

¹⁵⁾ Vorl. Mitteil.: H. MUXFELDT, Abh. braunschweig. wiss. Ges. 10, 1 [1958].

¹⁶⁾ Terranaphthol (IVb) wurde auf anderem Wege auch von R. B. WOODWARD und E. F. ULLMANN dargestellt; E. F. ULLMANN, Dissertat. Harvard University, 1956. Herrn Professor WOODWARD möchte ich für die Mitteilung dieser Ergebnisse bestens danken.

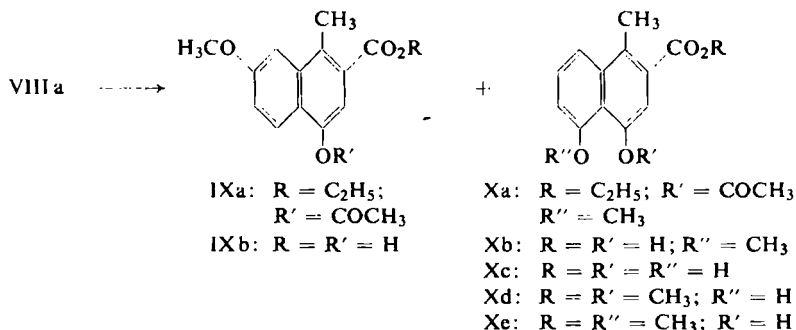
¹⁷⁾ J. Amer. chem. Soc. 66, 1030 [1944].

¹⁸⁾ D. S. TARBELL und J. R. PRICE, J. org. Chemistry 21, 245 [1956].

[3-Methoxy-benzoyl]-malonester (VIc) überführten, aus dem sich durch Umesterung und gleichzeitige Decarboxylierung mit Essigsäure/Schwefelsäure VI d in guten Ausbeuten gewinnen ließ. Da sich diese Reaktionsfolge praktisch in einem Arbeitsgang durchführen läßt, haben wir sie anderen Darstellungsmöglichkeiten für VI d vorgezogen.

Die mit Hilfe von Natriumhydrid durchgeführte Kondensation von VI d mit Bernsteinsäure-diäthylester lieferte in hoher Ausbeute das Gemisch der Halbesters VII a und VII a, aus dem ein reines Isomeres direkt auskristallisierte. Ihm kommt, wie im folgenden noch gezeigt wird, die *cis*-Zimtsäure-Konfiguration VII a zu. Das zweite, nicht kristallisierende Isomere mußte auf folgendem Umweg rein dargestellt werden: Durch alkalische Verseifung des nach Abtrennung von VII a hinterbleibenden öligen Rückstandes wurde eine krist. Dicarbonsäure (VIII b) gewonnen, die nicht identisch mit der Dicarbonsäure VII b war, welche man aus einer entsprechenden Verseifung des krist. Halbesters VII a erhielt. Um die Dicarbonsäure VIII b wieder in den Halbester VIII a zu verwandeln, wurde sie mit gesätt. äthanolischer Salzsäure in den Diäthylester VIII c übergeführt, der anschließend mit 1 Äquiv. Barytlauge partiell verseift wurde. Dabei schied sich die in geringen Mengen entstehende Dicarbonsäure VIII b als schwer lösliches Bariumsalz aus, während das Bariumsalz des Halbesters VIII a in Lösung blieb und somit gut von dem Salz der Dicarbonsäure VIII b und unverändertem Diäthylester VIII c abzutrennen war. Daß der auch nach dieser Reinigungsoperation nicht kristallisierende Halbester VIII a einheitlich war, geht daraus hervor, daß er, wie später noch näher beschrieben wird, ein kristallisiertes Hydrierungsprodukt (XI b) mit scharfem Schmp. liefert.

Um die Konfigurationen des kristallisierten und öligen Halbesters der Stobbe-Kondensation festzulegen, wurden beide Isomeren mit siedendem Acetanhydrid und Natriumacetat behandelt. Während sich der kristallisierte Halbester auch nach mehrstündiger Einwirkung dieser Reagenzien nicht veränderte, entstand aus dem öligen Halbester in hoher Ausbeute ein Gemisch zweier Naphthalin-Derivate (IX a und X a), aus

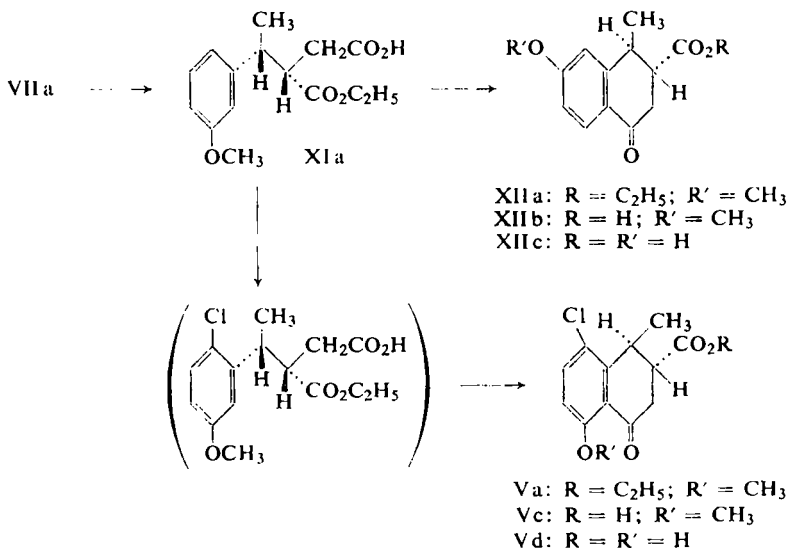


dem sich nach alkalischer Verseifung in 81-proz. Ausbeute die Säure IX b gewinnen ließ. Damit ist dem öligen Halbester der Stobbe-Kondensation die *trans*-Zimtsäure-Konfiguration VII a zuzuordnen, während dem kristallisierten Halbester die *cis*-Zimtsäure-Konfiguration VII a zukommt.

Die Mutterlaugen von IX b enthielten geringe Mengen Terranaphthoesäure-monomethyläther (X b), der nicht rein isoliert werden konnte. Die X b enthaltende Fraktion

lieferte aber durch Entmethylierung mit Jodwasserstoff und Chromatographie an saurem Kieselgel reine Terranaphthoesäure (Xc). Ihre UV-Absorptionskurve und der Schmp. ihres Methyläther-methylesters Xd^{1,19)} stimmen mit den Literaturangaben¹⁾ überein.

Der Halbester VIIa wurde zum Diastereomeren XIa der β -Carbäthoxy- γ -[3-methoxy-phenyl]-valeriansäure katalytisch hydriert, das bei Behandlung mit Polyphosphorsäure einen öligen Tetraloncarbonsäureester lieferte, welcher durch vorsichtige alkalische Verseifung in die kristallisierte freie Säure übergeführt wurde. Wie erwartet, stellen die so gewonnenen Cyclisierungsprodukte keine Derivate des 8-Methoxy-tetralons dar; sie sind vielmehr, wie ein Vergleich ihres UV-Absorptionsspektrums mit denen von *o*- und *p*-Hydroxy-acetophenon (Abbild. 1) zeigt, Derivate des 6-Methoxy-tetralons der Konstitution XIIa bzw. XIIb. Dies folgt weiterhin daraus, daß im IR-Absorptionsspektrum die Absorption der CO-Valenzschwingung des Ketoncarbonyls sowohl in XIIa als auch in der aus XIIa durch Entmethylierung mit Bromwasserstoffsäure dargestellten 6-Hydroxy-tetraloncarbonsäure XIIc bei 5.96μ ($1678/\text{cm}$) liegt.

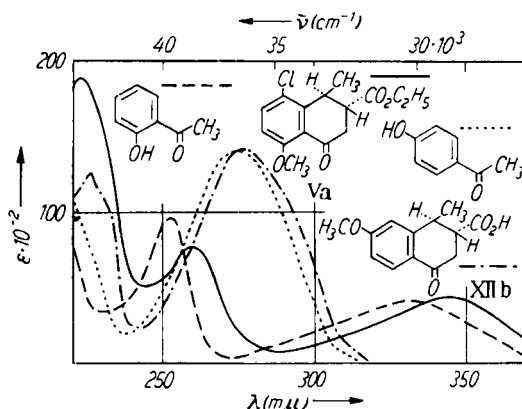


Um den Ringschluß von XIa zu einem 8-Methoxy-tetralon-Derivat zu erzwingen, war also die für den Angriff der Cyclisierung bevorzugte *p*-Stellung zur Methoxygruppe zu blockieren²⁰⁾. Dazu wurde XIa zunächst in Tetrachlorkohlenstoff mit 1 Äquiv. Chlor umgesetzt und erst dann mit Polyphosphorsäure cyclisiert. Die UV-Absorptionskurve des so gewonnenen kristallisierten Tetraloncarbonsäureesters ist der des *o*-Hydroxy-acetophenons sehr ähnlich und deutlich verschieden von der des *p*-Hydroxy-aceto-

¹⁹⁾ Die Frage, ob dem Methylierungsprodukt die Konstitution Xd oder Xe zuzuordnen ist, wurde von R. B. WOODWARD und E. F. ULLMANN geklärt¹⁶⁾.

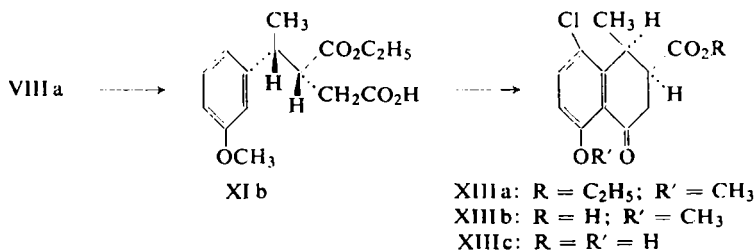
²⁰⁾ Bereits zu Beginn der Synthese von einem 3-Methoxy-acetophenon-Derivat auszugehen, das in 6-Stellung einen Substituenten trägt, war nicht möglich, da Ketone mit *o*-ständigen Substituenten mit Bernsteinsäureester nicht in der gewünschten Weise reagieren.

phenons (Abbild.1). Ihm sollte demnach die Konstitution eines 8-Methoxy-tetralon-Derivates (Va) zuzuordnen sein. Diese Annahme wurde dadurch erhärtet, daß sowohl der Ester Va als auch die entsprechende freie Carbonsäure Vc im IR-Spektrum eine Absorption der CO-Valenzschwingung des Ketoncarbonyls bei 5.96μ ($1678/\text{cm}$) zeigen, während diese Bande in dem durch Entmethylierung von Va mit Bromwasserstoffsäure gewonnenen 8-Hydroxy-tetralon-Derivat Vd um 0.13μ ($36/\text{cm}$) bathochrom verschoben ist. Weiterhin gibt Vd intensive Farbreaktionen mit Eisen(III)-chlorid (violett) und Titan(III)-chlorid²¹⁾ (tiefgrün). Damit war sicher, daß wir das erwünschte *trans*-3-Carbäthoxy-4-methyl-5-chlor-8-methoxy-tetralon (Va) in Händen hatten.



Abbild. 1. UV-Absorptionskurven von *o*-Hydroxy-acetophenon, *p*-Hydroxy-acetophenon, *trans*-3-Carboxy-4-methyl-6-methoxy-tetralon (XIIb) und *trans*-3-Carbäthoxy-4-methyl-5-chlor-8-methoxy-tetralon (Va) in Methanol

Um den öligen Halbester VIIIa für die Darstellung von Derivaten des Terranaphthols (IVb) nutzbar zu machen, wurde er der gleichen Reaktionsfolge wie der kristallisierte Halbester VIIa unterworfen. Dabei lieferte die katalytische Hydrierung von VIIIa das kristallisierte Diastereomere XIb der β -Carbäthoxy- γ -[3-methoxy-phenyl]-

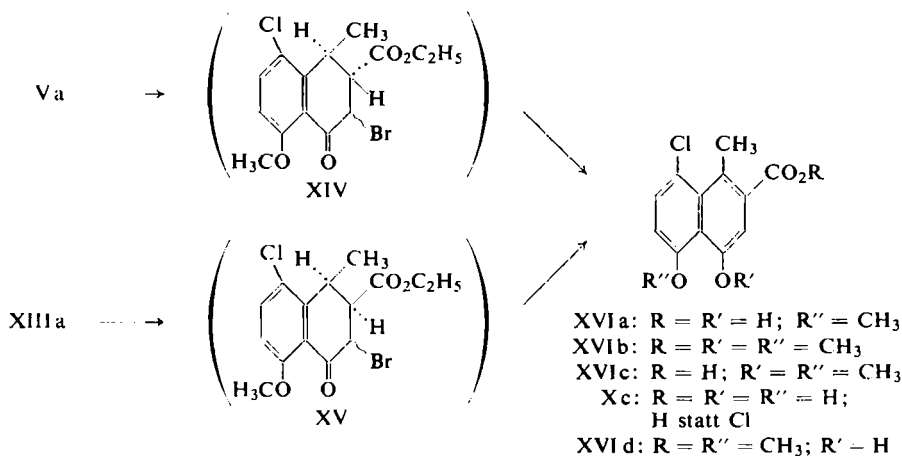


valeriansäure, dessen Schmp. auch nach mehrmaligem Umkristallisieren konstant bei $94-95^\circ$ lag, ein Beweis dafür, daß der in die Hydrierung eingesetzte Halbester, obgleich er nicht kristallisierte, rein war. Chlorierung und anschließende Cyclisierung von

²¹⁾ F. WEYGAND und E. CSENDES, Chem. Ber. 85, 47 [1952].

XIb lieferte das *cis*-3-Carbäthoxy-4-methyl-5-chlor-8-methoxy-tetralon-(I) (XIIIa), das sich mit siedender Bromwasserstoffsäure in die entsprechende 8-Hydroxyverbindung XIIIc überführen ließ. Da XIIIa und XIIIc die gleichen spektroskopischen Eigenschaften und Farbreaktionen wie Va und Vd zeigen, kann an ihrer Konstitution kein Zweifel sein. Aus der Tatsache, daß die 8-Hydroxy-tetralon-Derivate Vd und XIIIc einheitliche und miteinander nicht identische Verbindungen sind, ergibt sich weiterhin, daß im Verlauf ihrer Darstellung keine Isomerisierung am C-3 des Tetralon-Gerüsts eingetreten ist und dementsprechend die angegebenen Konfigurationen zu treffen.

Versuche, die Tetralone Va und XIIIa mit Palladium katalytisch zu dehydrieren, führten zu komplizierten untrennbaren Gemischen. Auch gelang es nicht, durch Bromierung von Va mit *N*-Brom-succinimid und anschließende HBr-Abspaltung ein einheitliches Reaktionsprodukt zu erhalten; offenbar greift die Bromierung nicht nur in 2-Stellung, sondern auch im aromatischen Teil des Tetralon-Gerüsts an. Dagegen erhält man den Chlor-terrannaphthoesäure-monomethyläther XVIa in 86-proz. Ausb., wenn man die Tetralone Va oder XIIIa in ätherischer Lösung bromiert und dabei die Reaktion nach Zugabe von wenig Brom durch kurzes Belichten mit einer 500-Watt-Lampe „zündet“²²⁾ sowie anschließend aus den rohen Bromierungsprodukten mit 10-proz. wäßrig-methanolischer Natronlauge Bromwasserstoff abspaltet.



Mit siedender Jodwasserstoffsäure läßt sich der Chlor-terrannaphthoesäure-monomethyläther (XVIa) in Terrannaphthoesäure (Xc) überführen, die mit Lithiumalanat zu Terranaphthol (IVb) reduziert wird. Auch die so gewonnenen Präparate stimmen in allen Eigenschaften mit den aus Terramycin (Ib) gewonnenen Abbauprodukten¹⁾ überein.

²²⁾ Diese Reaktion verläuft nur dann glatt, wenn sie in ätherischer Lösung vorgenommen und die berechnete Menge Brom nach dem „Zünden“ der Reaktion schnell zugesetzt wird. Sowohl in anderen Lösungsmitteln als auch bei langsamer Zugabe des Broms entstand ein Gemisch von Reaktionsprodukten, aus dem sich nach anschließender Behandlung mit Natronlauge XVIa nur in geringen Ausb. isolieren ließ.

Alle zum Chlor-terrannaphthoesäure-monomethyläther (XVIa) führenden Reaktionen, die Stobbe-Kondensation mit Natriumhydrid^{22a)} nicht ausgenommen, lassen sich, wie im Versuchsteil beschrieben, im kg-Maßstab durchführen. Die bei der Stobbe-Kondensation anfallenden öligen Anteile können auch direkt auf einem etwas modifizierten Weg in XVIa übergeführt werden, so daß die verlustreiche und umständliche Reinigung des Halbesters VIIIa entfällt. Damit war eine wesentliche Voraussetzung für die erfolgreiche Weiterführung der Synthese erfüllt.

AUFBAU DES RINGES B¹⁵⁾

Das Kohlenstoffgerüst für die Darstellung des α -Tetrahydro-anthracenketon-Derivates XXIIIa haben wir zunächst wieder mit Hilfe der Stobbe-Kondensation aufzubauen versucht. Zu diesem Zweck wurde der Chlor-terrannaphthoesäure-monomethyläther XVIa in sein krist. Kaliumsalz übergeführt, das, in Aceton suspendiert, mit Dimethylsulfat oder Methyljodid den Chlor-terrannaphthoesäure-dimethyläther-methylester XVIb lieferte²³⁾. Energische alkalische Verseifung von XVIb ergab die freie Säure XVIc, deren Säurechlorid sich mit Lithiumaluminium-tris-[tert.-butyloxy]-hydrid²⁴⁾ in guten Ausbeuten zum Chlor-terrannaphthaldehyd-dimethyläther XVII reduzieren ließ. Obgleich die Stobbe-Kondensation einer Reihe *o*-substituierter aromatischer Aldehyde beschrieben ist²⁵⁾, gelang es nicht, den Aldehyd XVII mit Bernsteinsäure-diäthylester zu kondensieren. Die Annahme, daß das anomale Verhalten des Aldehyds XVII durch den „buttressing-effect“²⁶⁾ des Chlors bedingt ist, liegt nahe und findet eine Stütze durch die Beobachtung, daß der Chlor-terrannaphthoesäure-dimethyläther-methylester XVIb im Vergleich zu der entsprechenden Des-chlor-Verbindung schwer verseifbar ist. Da jedoch eine Klärung dieser Frage für die Fortführung unserer Synthese ohne Bedeutung war, sind wir ihr nicht nachgegangen, sondern haben das Kohlenstoffgerüst für die Darstellung der tricyclischen Verbindung XXIII auf dem im folgenden beschriebenen Weg aufgebaut.

Ausgehend vom Dimethyläther des Chlor-terrannaphthoesäure-methylesters (XVIb) wurde durch Reduktion mit Lithiumalanat der Chlor-terrannaphthol-dimethyläther XVIII dargestellt und mit frisch destilliertem Phosphortribromid in den Dimethyläther des Chlor-terrannaphthylbromids (XIX) übergeführt. Durch anschließende Kondensation mit Natrium-carbäthoxy-bernsteinsäure-diäthylester (XXa) in siedendem Toluol ließ sich das gut kristallisierende Kondensationsprodukt XXIa in hoher Ausbeute darstellen, jedoch gelang es nicht, dessen endständige Carbäthoxygruppe sauber

^{22a)} Mit Natrium- oder Kalium-tert.-butylat als Kondensationsmittel ist das Isomerenverhältnis der Halbestere VIIa und VIIIa weit zu Gunsten des öligen Halbesters VIIIa verschoben.

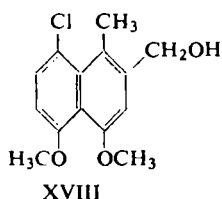
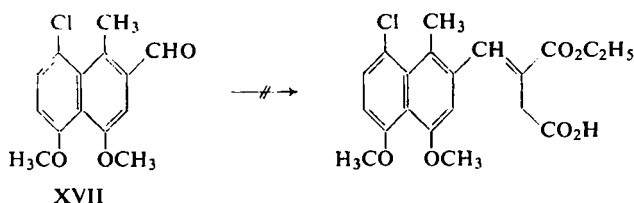
²³⁾ In wäßrig-alkalischer Lösung bleibt die Methylierung der phenolischen Hydroxygruppe aus. Dies liegt offensichtlich daran, daß die Resonanzstabilisierung des Phenolatanions durch die Methoxygruppe in 8-Stellung so stark gestört ist, daß die phenolische Hydroxygruppe nur noch sehr schwach sauer ist. Dementsprechend kristallisierte während der Methylierung von XVIa in 10-proz. Natronlauge der Monomethyläther-methylester XVI d aus.

²⁴⁾ H. C. BROWN und R. F. MCFARLIN, J. Amer. chem. Soc. **78**, 252 [1956].

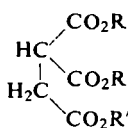
²⁵⁾ W. S. JOHNSON und G. H. DAUB, Org. Reactions **6**, 1 [1951].

²⁶⁾ Vgl. M. S. NEWMAN, Steric Effects in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, Inc., New York 1956, S. 552.

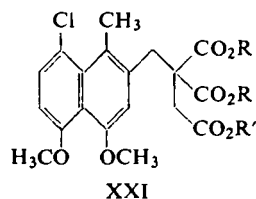
partiell zu verseifen. Das hatte zur Folge, daß bei anschließender Behandlung mit Polyphosphorsäure der tricyclische Dicarbonsäureester XXIIa in unbefriedigender Menge entstand.



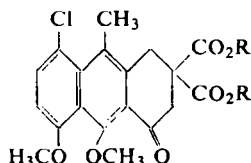
XIX: Br statt OH



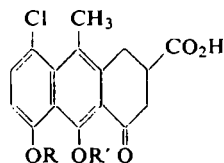
XX



XXa und XXIa: R = R' = C₂H₅
 XXb und XXIb: R = C₂H₅; R' = CH₂·C₆H₅
 XXc und XXIc: R = C(CH₃)₃; R' = C₂H₅



XXIIa: R = C₂H₅
 XXIIb: R = C(CH₃)₃
 XXIIc: R = H



XXIIIa: R = R' = CH₃
 XXIIIb: R = CH₃; R' = H
 XXIIIc: R = R' = H

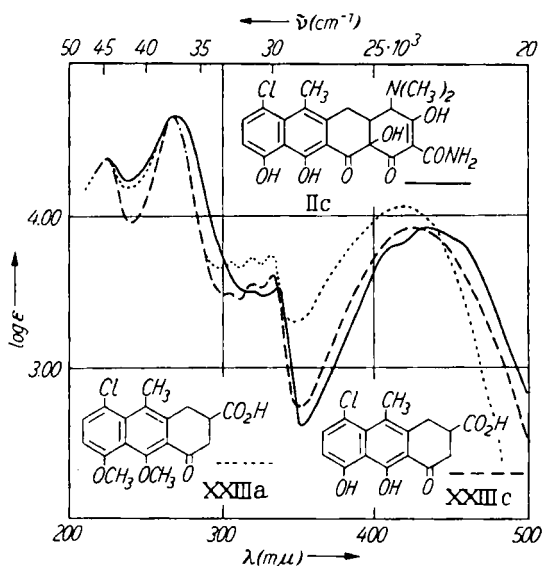
Deshalb haben wir zunächst versucht, den Carbobenzyloxy-Ester XXIb darzustellen und hydrogenolytisch zu spalten. Es ist jedoch nicht gelungen, den für die Kondensation benötigten gemischten Ester XXb darzustellen, da bei Umsetzung von Natrium-malonester mit Chloressigsäure-benzylester Umesterungsreaktionen zu einem komplizierten Gemisch von Reaktionsprodukten führen. Ohne Schwierigkeiten ließ sich dagegen der Carbäthoxymethylmalonsäure-di-tert.-butylester (XXc) darstellen und mit dem Dimethyläther des Chlor-terrannaphthylbromids (XIX) kondensieren. Nach partieller Verseifung des so gewonnenen Reaktionsproduktes XXIc und anschließender Cyclisierung mit Polyphosphorsäure^{26a} wurde das Oxo-tetrahydro-anthracen-Derivat XXIIb in guter Ausbeute erhalten.

Durch den Einfluß der in den Cyclisierungsprodukten XXIIa und XXIIb neu entstandenen Ketogruppe sind sowohl der Diäthylester XXIIa als auch der Di-tert.-

^{26a} Die Cyclisierung ließ sich unter so milden Reaktionsbedingungen erreichen, daß eine merkliche Isobutylenentwicklung ausblieb.

butylester XXIIb mit verd. Lauge extrem leicht verseifbar²⁷⁾, und aus beiden Verbindungen entsteht die tricyclische Dicarbonsäure XXIIc, die durch Erhitzen in Phthal-säure-diäthylester decarboxyliert werden konnte.

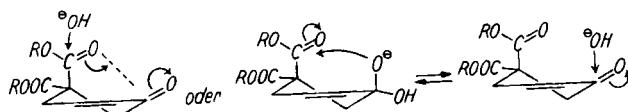
Alle bisher aufgeführten tricyclischen Verbindungen sind gelbe, in Lösung intensiv grün fluoreszierende Substanzen, deren UV-Absorptionsspektren dem des Anhydro-aureomycins (IIc) sehr ähnlich sind (Abbild. 2), da in IIc durch die tertiäre Hydroxygruppe in 12a-Stellung die Wechselwirkung zwischen dem bei etwa 260-280 m μ absor-



Abbild. 2. Absorptionskurven von Anhydro-aureomycin (IIc), 1-Oxo-3-carboxy-5-chlor-8.9-dimethoxy-10-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-anthracen (XXIIIa) und der entspr. 8.9-Dihydroxyverbindung XXIIIc in Methanol

bierenden chromophoren System des Ringes A und dem der Ringe B, C und D blockiert ist. Weiterhin zeigen die genannten Verbindungen im IR-Absorptionsspektrum eine ungewöhnlich langwellige Absorption der CO-Valenzschwingung des Keton-carbonyls bei 6.21 μ (1610/cm). Dementsprechend zeigen sie basische Eigenschaften und lösen sich bereits in konz. Salzsäure mit roter Farbe²⁸⁾. Diese roten Lösungen

²⁷⁾ Ein Einfluß der Ketogruppe auf die Verseifbarkeit cyclischer γ -Ketocarbonsäureester ist bereits von A. WINDAUS, A. ROSENBAACH und TH. RIEMANN (Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 130, 113 [1923]) beobachtet und von H. APPEL (ebenda 218, 202 [1933]) näher untersucht worden. Für diesen Nachbargruppeneffekt der Carbonylgruppe lassen sich zwei Mechanismen diskutieren, zwischen denen a priori nicht entschieden werden kann:



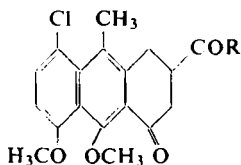
²⁸⁾ Die 8-Methoxy-tetralon-Derivate Va und XIIIa sind dagegen in konz. Salzsäure nicht löslich.

scheiden bei Zimmertemperatur nach wenigen Minuten ein gelbes Kristallisat ab und hellen sich dabei gleichzeitig auf. Wie am Beispiel der tricyclischen Monocarbonsäure XXIIIa festgestellt wurde, handelt es sich bei der aus der roten salzsauren Lösung ausgeschiedenen gelben Verbindung nicht um den Monomethyläther XXIIIb, sondern um die vollständig entmethylierte Verbindung XXIIIc²⁹⁾. Das UV-Absorptionsspektrum von XXIIIc ist, wie man es erwarten sollte, dem des Anhydro-aureomycins (IIc) noch ähnlicher als das des Dimethyläthers XXIIIa (Abbild. 2).

Die genannten Befunde haben die weiteren Arbeiten insofern vereinfacht, als eine Ätherspaltung auf die letzte Synthesestufe verlegt werden konnte, was bei der ursprünglichen Planung der Versuche nicht möglich zu sein schien. Wie bereits kurz mitgeteilt¹⁴⁾, lassen sich tatsächlich der Mono- und Dimethyläther des Desdimethylamino-anhydro-aureomycins (IIc, H statt N(CH₃)₂) unter sehr schonenden Bedingungen spalten.

SYNTHESE TETRACYCLISCHER VERBINDUNGEN

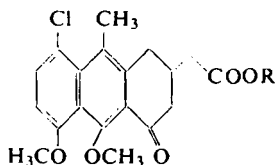
Als Ausgangsmaterial für den Aufbau der im folgenden beschriebenen tetracyclischen Verbindungen wurde die tricyclische, gegenüber XXIIIa um eine Methylen-Gruppe kettenverlängerte Carbonsäure XXVa benötigt. Für ihre Darstellung aus der im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen Carbonsäure XXIIIa waren wir auf die Arndt-Eistert-Reaktionsfolge angewiesen, da nach Versuchen von K. STRIEGLER³⁰⁾ die



XXIVa: R = Cl

XXIVb: R = CHN₂

XXVI: R = CH₂OCH₂·C₆H₅



XXVa: R = H

XXVb: R = CH₃

XXVc: R = -CO₂C₂H₅

XXVd: Cl statt OR

Solvolyse cyclischer γ -Halogenketone oder der Tosylate der entsprechenden Hydroxyketone mit Kaliumcyanid ausschließlich zu Cyclopropan-Derivaten führt. Während es keine Schwierigkeiten bereitete, XXIIIa mit Phosphorpentachlorid oder Oxalylchlorid in sein Säurechlorid XXIVa³¹⁾ und dieses mit Diazomethan in das gut kristallisierende Diazoketon XXIVb überzuführen, ist es uns nicht gelungen, XXIVb mit Silberoxyd, Kupferoxyd oder dem von M. S. NEWMAN und P. F. BEAL³²⁾ eingeführten Silberbenzoat-Triäthylamin-Komplex einer Wolff-Umlagerung zu unterwerfen. Auch

²⁹⁾ Es ist bekannt, daß *o*-Methoxy-arylketone, die in *m*-Stellung einen weiteren Substituenten tragen, extrem leicht entmethyliert werden (vgl. z. B. W. J. HORTON und J. T. SPENCE, J. Amer. chem. Soc. **80**, 2453 [1958]). Für die Verbindung XXIIIa war jedoch nicht vorherzusehen, daß beide Methoxygruppen sehr leicht gespalten werden.

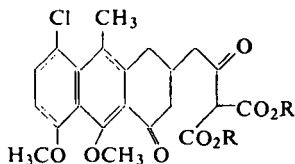
³⁰⁾ Unveröffentlichte Versuche von K. STRIEGLER, Dissertat. Technische Hochschule Braunschweig 1959.

³¹⁾ Bei Umsetzung von XXIIIa mit reinstem Thionylchlorid trat innerhalb weniger Minuten vollständige Verharzung ein.

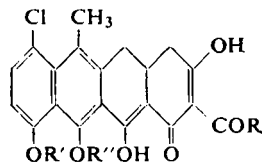
³²⁾ J. Amer. chem. Soc. **72**, 5163 [1950].

nach mehrtägiger Einwirkung dieser Katalysatoren auf siedende methanolische Lösungen des Diazoketons XXIV b wurde neben geringen Mengen an Verharzungsprodukten nur unverändertes Diazoketon XXIV b erhalten. Als wir daraufhin XXIV b nach A. L. WILDS und A. L. MEADER³³⁾ in einem Gemisch von Dimethylanilin und Benzylalkohol bei 180° thermisch zersetzten, entstand in relativ guter Ausbeute ein gelbes kristallisiertes Reaktionsprodukt, das sich jedoch mit verd. Natronlauge nicht verseifen ließ und auf Grund dieser Eigenschaft, seiner Analysendaten und seines UV- sowie IR-Absorptionsspektrums die Konstitution des Ketoläthers XXVI besitzt. Wird XXIV b dagegen in reinstem Benzylalkohol thermisch zersetzt, so entsteht der Ketoläther XXVI nur in untergeordnetem Maße, und als Hauptprodukt der Reaktion läßt sich nach alkalischer Verseifung die Carbonsäure XXV a isolieren.

Nachdem so die neue Säure XXV a für weitere Versuche in ausreichender Menge zur Verfügung stand, wurde sie über das Säurechlorid XXV d oder das gemischte Anhydrid XXV c³⁴⁾ mit Magnesium-malonester-äthylat³⁵⁾ zum Acylmalonester XXVII



XXVII: R = C₂H₅



XXVIIIa: R = OC₂H₅; R' = R'' = CH₃

XXVIIIb: R = NH₂; R' = R'' = CH₃

IIIa: R = NH₂; R' = R'' = H

umgesetzt. Aus diesem erhielt man mit stark basischen Kondensationsmitteln, wie Natrium, Natriumhydrid oder Kaliumamid in Toluol ein vollständig unlösliches Salz, das beim Erhitzen mit überschüssigem Kondensationsmittel das gesuchte Cyclisierungsprodukt XXVIII a in so geringer Ausbeute lieferte, daß die Substanz lediglich spektroskopisch nachgewiesen werden konnte. Wir versuchten daher, die Cyclisierung in stärker polaren Lösungsmitteln, in denen das primär entstehende Salz besser löslich ist, durchzuführen. Während XXVII mit Kalium-tert.-butylat in tert.-Butanol nicht reagierte, führte die Umsetzung mit Natrium- oder Natriumhydrid-Dispersion in Anisol zum Ziel. Die Ausbeuten an der krist. Verbindung XXVIII a sind allerdings nicht befriedigend*).

Das Absorptionsspektrum von XXVIII a zeigt im UV- und sichtbaren Bereich einen ähnlichen Kurvenverlauf wie das des Desdimethylamino-12a-desoxy-anhydro-aureomycins (III a), jedoch unterscheidet es sich in der Lage der Absorptionsmaxima nicht nur von III a, sondern auch von dessen Dimethyläther XXVIII b (Abbild.3). Die Ursache hierfür dürfte in einer durch Wasserstoffbrückenbindung mit der Carboxamidgruppe bedingten verschiedenen Enolisierung des β-Tricarbonylsystems von XXVIII a und XXVIII b zu suchen sein. Diese Annahme wird erhärtet durch den Befund, daß

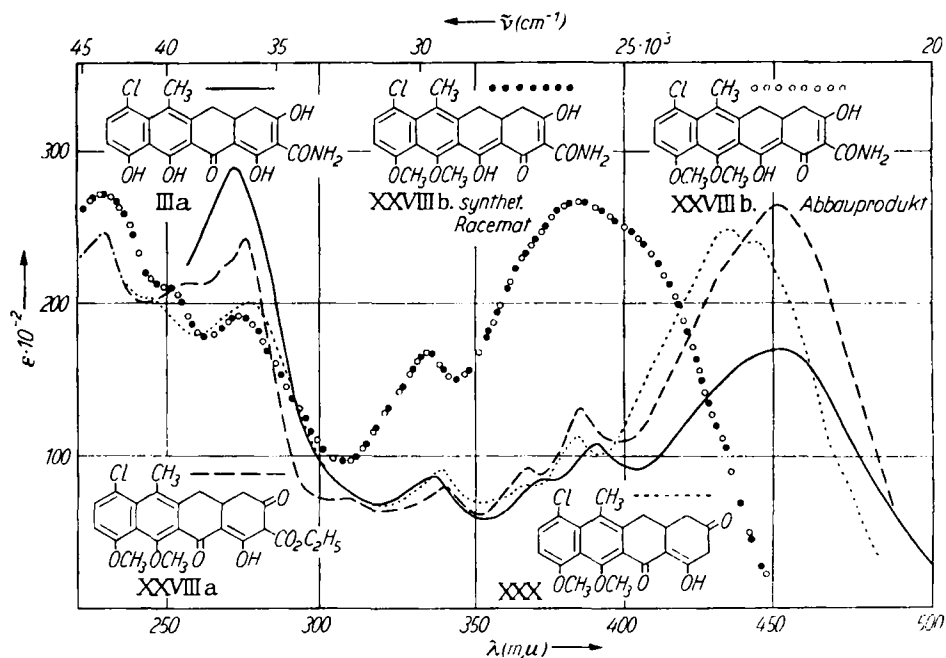
³³⁾ J. org. Chemistry 13, 763 [1948].

³⁴⁾ D. S. TARBELL und J. R. PRICE, J. org. Chemistry 22, 245 [1957].

³⁵⁾ Org. Syntheses 25, 74 [1946].

*) *Ann. b. d. Korr.*: Durch Verwendung einer Schmelze von Hydrochinondimethyläther als Lösungsmittel haben wir jetzt XXVIII a in sehr viel besseren Ausbeuten erhalten.

das IR-Absorptionsspektrum des tetracyclischen Carbonsäureamids XXVIII b zwischen 5 und 6 μ (2000 und 1667/cm) keine Absorption zeigt, während die im folgenden noch näher beschriebene entsprechende tetracyclische Verbindung XXX mit fehlender Carboxamidgruppe sowohl im IR-Absorptionsspektrum eine Bande bei 5.83 μ (1715/cm) zeigt als auch eine dem tetracyclischen Carbonsäureester XXVIII a sehr ähnliche Absorptionskurve im UV- und sichtbaren Bereich aufweist (Abbild. 3).



Abbild. 3. Absorptionskurven von Desdimethylamino-12a-desoxy-anhydro-aureomycin (IIIa) in Eisessig, synthet. *racem.*, Desdimethylamino-12a-desoxy-anhydro-aureomycin-dimethyl-äther (XXVIII b), XXVIII b aus Aureomycin, 2-Carbäthoxy-6-methyl-7-chlor-10.11-dimethoxy-1.2.3.4.4a.5.12.12a-octahydro-tetracen-trion-(1.3.12) (XXVIII a) und Desdimethylamino-12a-desoxy-descarboxamido-anhydro-aureomycin-dimethyläther (XXX) in Methanol

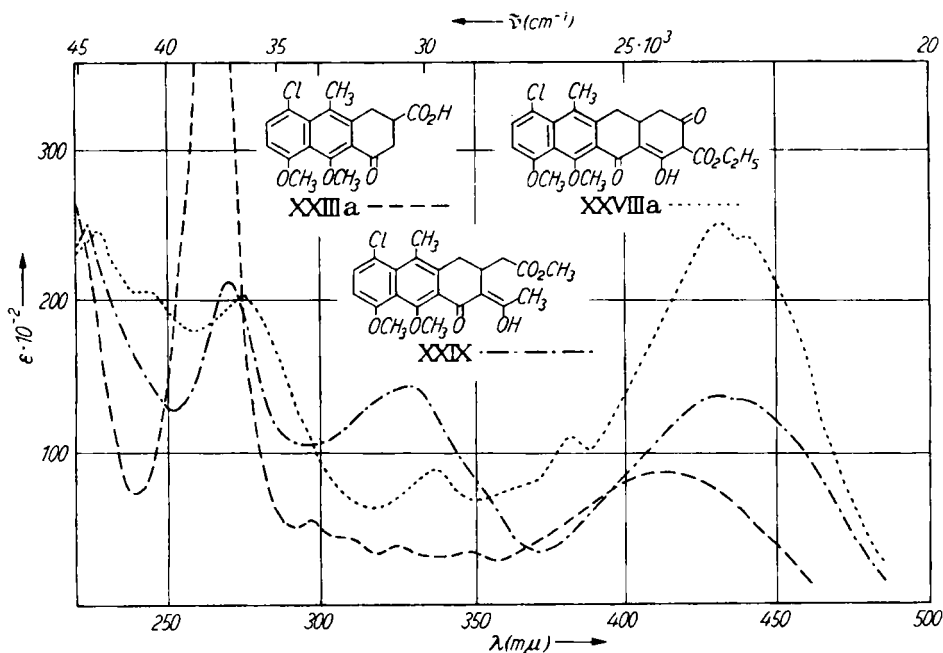
Zur Überführung des tetracyclischen Carbonsäureesters XXVIII a in das Carbonsäureamid XXVIII b wurde XXVIII a in absol. methanolischem Ammoniak nach Zusatz von 0.1 Äquiv. Natriummethylat 10 Tage unter Stickstoff auf 50° erwärmt. Aus dem so erhaltenen Rohprodukt konnte nach mehrfacher Chromatographie an Kieselgel der kristallisierte Dimethyläther XXVIII b des Desdimethylamino-12a-desoxy-anhydro-aureomycins (IIIa) isoliert werden³⁶⁾, dessen Absorptionsspektren im UV-, sichtbaren und IR-Bereich vollständig mit denen eines aus Aureomycin (Ic) gewonnenen Präparates^{14,37)} übereinstimmen (Abbild.3). Mit Eisessig/Salzsäure ließ sich das *racem.* XXVIII b weiterhin zu *racem.* Desdimethylamino-12a-desoxy-anhydro-aureo-

³⁶⁾ Inzwischen konnten wir auch das elegante Verfahren von J. H. BOOTHE, A. S. KENDE, T. L. FIELDS und R. G. WILKINSON¹⁰⁾ anwenden und XXVIII b aus XXVIII a in sehr viel besserer Ausbeute gewinnen.

³⁷⁾ A. KREUTZER, Dissertat. Technische Hochschule Braunschweig 1959.

mycin (IIIa) entmethylieren, dessen Absorptionsspektrum im UV- und sichtbaren Bereich ebenfalls nicht von dem des entsprechenden Abbauproduktes aus Aureomycin (Ic)²⁾ zu unterscheiden ist³⁸⁾. Wir haben schließlich das *racem.* XXVIIIb mit Palladium/Bariumsulfat-Katalysator³⁹⁾ zum *racem.* Desdimethylamino-12a-desoxy-anhydro-tetracyclin-dimethyläther (XXVIIIb, H statt Cl) hydriert und mit dem entsprechenden aus Tetracyclin (Ia) dargestellten Abbauprodukt^{14,37)} verglichen. Auch die Absorptionsspektren der so gewonnenen Verbindungen zeigten völlige Identität.

Wie bereits erwähnt, liefert die Cyclisierung des Acylmalonesters XXVII den tetracyclischen Carbonsäureester XXVIIIa nur in sehr geringer Ausbeute. Wir führen dies darauf zurück, daß durch die bei der Umsetzung von XXVII mit alkalischen Kondensationsmitteln primär eintretende Salzbildung an der Malonestergruppierung der elek-



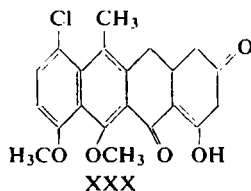
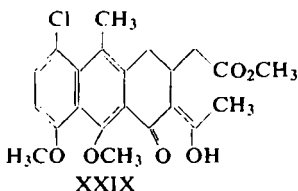
Abbild. 4. Absorptionsspektren von 1-Oxo-3-carboxy-5-chlor-8,9-dimethoxy-10-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-anthracen (XXIIIa), 1-Oxo-2-acetyl-3-carbomethoxymethyl-5-chlor-8,9-dimethoxy-10-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-anthracen (XXIX) und 2-Carbäthoxy-6-methyl-7-chlor-10,11-dimethoxy-1,2,3,4,4a,5,12,12a-octahydro-tetracen-trion-(1,3,12) (XXVIIIa) in Methanol

trophile Charakter der Carboxylkohlenstoffatome erheblich herabgesetzt wird, so daß eine Cyclisierung nur noch unter so energischen Reaktionsbedingungen erreicht werden kann, daß sich Ausgangs- und Reaktionsprodukt gleichzeitig zersetzen. Wir haben daher damit begonnen, ausgehend von der tricyclischen Carbonsäure XXVa, tetra-

³⁸⁾ Die IR-Absorptionsspektren zeigen dagegen geringfügige Unterschiede, da die Verbindungen wegen Ihrer Schwerlöslichkeit nicht in Lösung gemessen werden können.

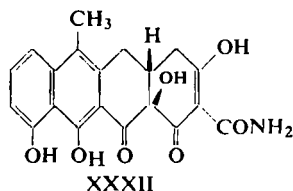
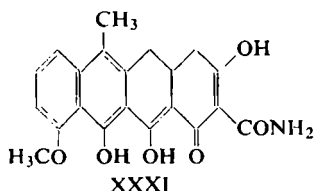
³⁹⁾ R. KUHN und H. J. HAAS, Angew. Chem. 67, 785 [1955].

cyclische Verbindungen der Anhydro-aureomycin-Reihe auf einem anderen Weg aufzubauen. Zu diesem Zweck wurde XXVa mit verd. methanolischer Schwefelsäure in den Methylester XXVb übergeführt und mit Essigester kondensiert⁴⁰⁾. Dem in befriedigender Ausbeute entstehenden Kondensationsprodukt kommt auf Grund seiner Analysendaten und seines Absorptionsspektrums einwandfrei die Konstitution XXIX zu. Wie ein Vergleich der Absorptionskurven von XXIX mit denen des tetracyclischen Carbonsäureesters XXVIIIa und der tricyclischen Verbindung XXIII a zeigt (Abbild. 4),



ist der Chromophor von XXIIIa bei der Kondensation verändert und dem der tetracyclischen Verbindung XXVIIIa ähnlich geworden. Behandelt man das Kondensationsprodukt XXIX mit Natriumalkoholat, so entsteht bereits unter sehr schonenden Reaktionsbedingungen in hoher Ausb. die tetracyclische Verbindung XXX, von deren UV- und IR-Absorptionsspektrum bereits die Rede war (vgl. Abbild. 3)⁴¹⁾.

Der Monomethyläther XXXI des Desdimethylamino-12a-desoxy-anhydro-tetracyclins (IIIb) läßt sich, wie bereits kurz mitgeteilt¹⁴⁾, durch Persäureoxydation und anschließende Ätherspaltung in Desdimethylamino-anhydro-tetracyclin (XXXII) überführen. Über die Übertragung dieser Reaktionsfolge auf die entsprechenden Verbin-



dungen der Anhydro-aureomycin-Reihe sowie die Weiterführung der von dem Kondensationsprodukt XXIX ausgehenden Synthese soll in einer folgenden Mitteilung gemeinsam mit A. KREUTZER ausführlich berichtet werden.

Herrn Professor Dr. H. H. INHOFFEN, der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT, dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, den FARBWERKEN HOECHST AG. und der Firma E. MERCK AG. möchte ich für die großzügige Unterstützung der vorliegenden Arbeit meinen herzlichen Dank sagen. Mein Dank gilt weiterhin der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK AG. und der DEGUSSA AG. für die Überlassung von Chemikalien.

⁴⁰⁾ C. R. HAUSER, F. W. SWAMER und J. T. ADAMS, *Organic Reactions* **8**, 59.

⁴¹⁾ Bei Umsetzung von XXVb mit Essigester entsteht unter energischen Reaktionsbedingungen direkt die tetracyclische Verbindung XXX.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Alle Schmp. wurden auf dem Kofler-Heiztischmikroskop bestimmt. Die Absorptionsspektren wurden, soweit nicht anders vermerkt, im UV- und sichtbaren Bereich in Methanol und im IR-Bereich in Chloroform gemessen.

3-Methoxy-acetophenon (VI_d): 150 g Magnesiumspäne und eine Spatelspitze Quecksilber(II)-chlorid wurden in einem 6-l-Dreihalskolben mit 400 ccm absol. Methanol übergossen. Sobald die nach kurzer Zeit einsetzende sehr heftige Reaktion nachließ, versetzte man tropfenweise mit einer Lösung von 1 l *Malonsäure-diäthylester* in 2 l Benzol in dem Maße, daß das Gemisch dauernd am Sieden blieb. Anschließend kochte man es unter Rückfluß, bis alles Magnesium gelöst war (ca. 3–4 Stdn.). Unter Kühlung und kräftigem Rühren ließ man der Lösung des Magnesium-malonester-methylats 1 kg *3-Methoxy-benzoylchlorid* (VI_e) zutropfen, kochte 1 Stde. unter Rückfluß, zersetzte nach dem Erkalten unter Kühlung mit 20-proz. Salzsäure und trennte die saure wäßr. Phase von der organischen Phase, von der alles Lösungsmittel abdestilliert wurde. Den Rückstand kochte man 4 Stdn. mit 2 l Eisessig, 1 l Wasser und 200 ccm konz. Schwefelsäure, verdünnte das Gemisch mit 10 l Wasser, trennte das sich abscheidende Öl ab und destillierte i. Vak.; Ausb. 560 g (64% d. Th.) *3-Methoxy-acetophenon* (VI_d) vom Sdp.₁₄ 128–130°.

Zur Darstellung von VI_d über das gemischte Anhydrid VI_b wurde die Lösung von *Magnesium-malonester-methylat* mit einem Gemisch von 900 g *3-Methoxy-benzoesäure*, 5 l Benzol, 675 g *N-Methyl-morpholin* und 720 g *Chlorameisensäureester* vereinigt und nach 24 Stdn. wie oben aufgearbeitet und verseift. Die Ausbeute an *3-Methoxy-acetophenon* betrug durchschnittlich 520 g (57% d. Th.).

Stobbe-Kondensation mit 3-Methoxy-acetophenon (VI_d): In einem 10-l-Dreihalskolben wurden 2.5 l Benzol, 140 ccm *3-Methoxy-acetophenon* und 400 ccm *Bernsteinsäure-diäthylester* unter Stickstoff mit 200 g Natriumhydrid⁴²⁾ versetzt und das Gemisch nach Zusatz von 10 ccm absol. Äthanol unter Eiskühlung gerührt. Sobald sich die nach etwa 15 Min. einsetzende heftige Reaktion mäßigte, ließ man eine Mischung von 2.2 l *Bernsteinsäure-diäthylester* und 820 ccm *3-Methoxy-acetophenon* (VI_d) in dem Maße zutropfen, daß dauernd eine heftige Wasserstoffentwicklung zu beobachten war⁴³⁾. Anschließend wurde noch 16 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt und überschüss. Natriumhydrid unter peinlichem Ausschluß von Luftsauerstoff mit einer Mischung von 500 ccm konz. Salzsäure und 1 l Methanol vorsichtig zerstört. Den Kolbeninhalt verdünnte man mit 3 l Äther, wusch anschließend mit 3 l 10-proz. Salzsäure und extrahierte erschöpfend mit 5-proz. Natriumcarbonatlösung. Die mit Salzsäure angesäuerten vereinigten Natriumcarbonatauszüge extrahierte man mit Methylenchlorid und destillierte das Methylenchlorid von dem so gewonnenen, über Natriumsulfat getrockneten Extrakt ab. Den Rückstand verrührte man mit 400 ccm Äther und kühlte das Gemisch nach einsetzender Kristallisation von VII_a 24 Stdn. in einem Tiefkühlschrank. Der auskristallisierte Halbesther VII_a wurde abgesaugt, mit Äther/Petroläther (2:1) gewaschen und das Lösungsmittel von Filtrat und vereinigten Waschflüssigkeiten vollständig abdestilliert. Die Ausbeute an krist. Halbesther VII_a betrug 720 g, während aus Filtrat und Waschflüssigkeit 880 g an öligem Isomergemisch erhalten wurden. Insgesamt wurden demnach 1590 g (86% d. Th.) an Halbestergemisch (VII_a und VIII_a) gewonnen.

⁴²⁾ Für diese Reaktion eignet sich nur gemahlene Natriumhydrid. Natriumhydrid-Dispersionen sind zu reaktionsfähig und bewirken, in diesen Mengen angewandt, einen explosionsartigen Reaktionsablauf.

⁴³⁾ Bei zu langsamem Zusatz des Gemisches kommt es nach einer gewissen Latenzzeit zu nicht mehr regulierbarer, heftiger Reaktion.

VIIa schmolz bei 109–111° und nach dem Umkristallisieren aus Äther/Petroläther konstant bei 111–112°. Zur Weiterverarbeitung war das Rohprodukt rein genug.

$C_{15}H_{18}O_5$ (278.3) Ber. C 64.73 H 6.52 Gef. C 64.77 H 6.25

3-Methoxy- α -carboxymethyl- β -methyl-cis-zimtsäure (VIIb): 5 g *VIIa* kochte man mit 50 ccm 10-proz. Natronlauge 1 Stde. unter Rückfluß. Nach dem Erkalten wurde die Lösung angesäuert und die auskristallisierte *Dicarbonsäure VIIb* abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 3.8 g (84% d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 159–161° (aus Benzol/Aceton/Petroläther).

$C_{13}H_{14}O_5$ (250.2) Ber. C 62.39 H 5.64 Gef. C 62.42 H 5.77

3-Methoxy- α -carboxymethyl- β -methyl-trans-zimtsäure (VIIIb): 300 g öliges Stobbe-Kondensationsprodukt kochte man mit 1 l 15-proz. Natronlauge 1 Stde. unter Rückfluß. Das auskristallisierte Natriumsalz wurde abgesaugt, mit Methanol gut gewaschen, in 2 l Wasser suspendiert und die Suspension unter kräftigem Rühren angesäuert. Nach einiger Zeit wurde das auskristallisierte Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet, dreimal aus Essigester und zweimal aus Aceton/Benzol/Petroläther umkristallisiert. Schmp. 163–164°. Ausb. 140 g *VIIIb* in farblosen rhombischen Kristallen. Ein Gemisch von *VIIIb* und seinem Isomeren *VIIb* schmolz zwischen 138 und 147°.

$C_{13}H_{14}O_5$ (250.2) Ber. C 62.39 H 5.64 Gef. C 62.53 H 5.59

3-Methoxy- α -carbäthoxymethyl- β -methyl-trans-zimtsäure-äthylester (VIIIc): 300 g *VIIIb* kochte man mit 4 l gesätt. Äthanol. Salzsäure 14 Stdn. unter Rückfluß, goß das Gemisch nach dem Erkalten in 10 l Wasser und extrahierte den Ester mit Äther. Der Ätherextrakt wurde mit verd. Natriumcarbonatlösung und anschließend mit Wasser gewaschen, mit 200 ccm Benzol versetzt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel vollständig abdestilliert. Man erhielt so 312 g (85% d. Th.) *VIIIc* als farbloses Öl. Zur Analyse wurde eine kleine Probe bei 170–180° im Kugelrohr i. Hochvak. destilliert.

$C_{17}H_{22}O_5$ (306.4) Ber. C 66.65 H 7.24 Gef. C 66.58 H 7.21

3-Methoxy- α -carboxymethyl- β -methyl-trans-zimtsäure-äthylester (VIIIa): 70 g *VIIIc* kochte man mit 1 l Äthanol und einer Lösung von 37 g Bariumhydroxyd in 700 ccm Wasser 2 Stdn. unter Rückfluß. Nach dem Erkalten wurde das auskristallisierte Bariumsalz von *VIIIb* abgesaugt, das Filtrat mit Wasser verdünnt und mit Äther gewaschen. Die so gewonnene wäßr. Lösung des Bariumsalzes von *VIIIa* säuerte man mit Salzsäure an und extrahierte *VIIIa* mit Äther. Der Ätherextrakt wurde mit 100 ccm Benzol versetzt, mit Wasser mehrfach gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels hinterblieben 28 g (48% d. Th.) *VIIIa* als farbloses Öl, das nicht zur Kristallisation zu bringen war. Zur Analyse wurde 5 Stdn. bei 100° i. Hochvak. getrocknet.

$C_{15}H_{15}O_5$ (278.3) Ber. C 64.73 H 6.52 Gef. C 64.96 H 6.24

4-Hydroxy-7-methoxy-1-methyl-naphthoesäure-(2) (IXb): 15 g des öligen *Halbesters VIIa*, 100 ccm Eisessig, 100 ccm Acetanhydrid und 10 g Kaliumacetat kochte man 4 Stdn. unter Rückfluß, goß das Gemisch unter Rühren langsam in 1 l siedend heißes Wasser, dekantierte nach dem Erkalten die wäßr. Phase vom ausgeschiedenen braunen, öligen Reaktionsprodukt und nahm dieses in Äther auf. Die äther. Lösung wurde mit Natriumcarbonatlösung gewaschen und eingedampft. Den Rückstand kochte man 1 Stde. mit 50 ccm Methanol und 100 ccm 15-proz. Natronlauge, der man zuvor eine Spatelspitze Natrium-dithionit zugesetzt hatte. Von der siedend heiß angesäuerten Lösung wurde nach einigen Stdn. die krist. Säure *IXb* abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristalli-

siert. Ausb. 10.1 g (81% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 216–217°. Zur Analyse wird i. Hochvak. bei 180° sublimiert.

$C_{13}H_{12}O_4$ (232.2) Ber. C 67.23 H 5.21 Gef. C 67.10 H 5.25

UV-Absorption: λ_{\max} 228 m μ (log ϵ = 4.45), 254 m μ (log ϵ = 4.38), 290 m μ (log ϵ = 3.65), 338–342 m μ (log ϵ = 3.46).

4.7-Dihydroxy-1-methyl-naphthoesäure-(2): Die Lösung von 1 g IXb in 10 ccm heißem Eisessig kochte man mit 25 ccm 58-proz. Jodwasserstoffsäure und einer Spatelspitze rotem Phosphor 2 Stdn. unter Rückfluß, verdünnte mit 50 ccm heißem Wasser sowie einigen ccm schwefeliger Säure und filtrierte siedend heiß. Nach einigen Stdn. saugte man den aus dem Filtrat auskristallisierten Niederschlag ab, wusch mit Wasser und kristallisierte zweimal aus heißem Wasser um. Ausb. 360 mg (39% d. Th.) farblose Kristalle, die sich beim Erhitzen oberhalb von 220° langsam zersetzten, ohne zu schmelzen. Zur Analyse wird i. Hochvak. bei 180° sublimiert.

$C_{12}H_{10}O_4$ (218.2) Ber. C 66.05 H 4.62 Gef. C 66.05 H 5.00

UV-Absorption: λ_{\max} 228 m μ (log ϵ = 4.51), 253 m μ (log ϵ = 4.37), 340–345 m μ (log ϵ = 3.44), Schulter um 290 m μ (log ϵ = 3.69).

Terranaphthoesäure (Xc): Die bei der Reinigung von IXb anfallende methanolische Mutterlauge wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit 5 ccm Eisessig und 10 ccm 58-proz. Jodwasserstoffsäure 1 Stde. unter Rückfluß gekocht, mit 50 ccm kaltem Wasser verdünnt und filtriert. Das Filtrat extrahierte man mit Chloroform und adsorbierte den Chloroformextrakt an saurem Kieselgel⁴⁴⁾. Beim Nachwaschen mit Chloroform trennte sich die zunächst einheitlich erscheinende, farblose, blau fluoreszierende Zone in zwei Zonen auf. Das Eluat der langsamer wandernden Zone lieferte beim Einengen 360 mg Xc vom Schmp. 232–234° (Zers.) (Lit.¹⁾: 233–235°). Wie das aus Terramycin (1b) dargestellte Präparat¹⁾ zeigt sie eine schmutzig grüne Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid.

$C_{12}H_{10}O_4$ (218.2) Ber. C 66.05 H 4.62 Gef. C 65.93 H 4.89

UV-Absorption: λ_{\max} 232 m μ (log ϵ = 4.52), 312 m μ (log ϵ = 3.82), 340 m μ (log ϵ = 3.77), übereinstimmend mit l.c.¹⁾.

Der Schmp. des nach l.c.¹⁾ mit Diazomethan dargestellten Monomethyläther-methylesters (Xd) lag bei 100–101° (Lit.¹⁾: 101–102°).

Diastereomeres XIa der β -Carbäthoxy- γ -[3-methoxy-phenyl]-valeriansäure: Die Lösung von 1 kg VIIa in 8 l Methanol und 200 ccm Eisessig wurde in Gegenwart von 10 g Palladium enthaltendem Palladium/Bariumsulfat-Katalysator³⁹⁾ bei Raumtemp. und Normaldruck in einer 10-l-Absaugflasche mit einem Vibro-Hydriermischer hydriert, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wurde (ca. 2 Stdn.). Nach einigen Stdn. dekantierte man die klare Lösung vom Katalysator, der noch für zwei weitere Hydrieransätze benutzt werden konnte. Das Lösungsmittel destillierte man, zuletzt i. Vak. auf dem siedenden Wasserbad, vollständig ab. Der Rückstand kristallisierte allmählich, Schmp. 67–69°. Den Katalysatorschlamm zentrifugierte man ab, wusch ihn mehrfach mit Methanol und destillierte auch von den vereinigten Waschflüssigkeiten das Lösungsmittel vollständig ab. Aus 5 solchen Hydrieransätzen wurden insgesamt 4558 g (91% d. Th.) XIa isoliert, das zur Weiterverarbeitung rein genug war. Schmp. 69.5–70.5° (aus Aceton/Benzol/Petroläther).

$C_{15}H_{20}O_5$ (280.3) Ber. C 64.27 H 7.19 Gef. C 64.42 H 7.04

Diastereomeres XIb der β -Carbäthoxy- γ -[3-methoxy-phenyl]-valeriansäure: 20 g VIIa wurden wie VIIa hydriert. Man erhielt 19 g (95% d. Th.) eines bei 93–94° schmelzenden

⁴⁴⁾ H. BROCKMANN und H. MUXFELDT, Chem. Ber. 89, 1393 [1956].

Rohproduktes, das nach dem Umkristallisieren aus Benzol/Aceton/Petroläther konstant bei 94–95° schmolz.

$C_{15}H_{20}O_5$ (280.3) Ber. C 64.27 H 7.19 Gef. C 64.45 H 7.12

trans-3-Carboxy-4-methyl-6-methoxy-tetralon-(1) (XIIb): 5 g XIa wurden in 50 ccm Polyphosphorsäure suspendiert und 1 Stde. bei 80–90° gerührt. Die nunmehr gelbe Lösung goß man in 300 ccm Wasser und extrahierte sie mit Äther. Von dem mit verd. Natronlauge und Wasser gewaschenen, über Natriumsulfat getrockneten Ätherextrakt destillierte man das Lösungsmittel ab, nahm den Rückstand (4.2 g) in 50 ccm Methanol auf, versetzte die siedende methanol. Lösung im Verlauf von 5 Min. tropfenweise mit 20 ccm 10-proz. Natronlauge und kochte das Gemisch unter Rückfluß, bis es sich beim Verdünnen mit Wasser nicht mehr trübte (ca. 20 Min.). Die siedend heiße Lösung verdünnte man mit 50 ccm heißem Wasser und säuerte sie mit 20-proz. Salzsäure an. Nach einigen Stdn. saugte man das ausgefallene Kristallisat ab, wusch es mit Wasser und trocknete über Calciumchlorid. Farblose Nadeln vom Schmp. 182–183° (aus Aceton/Benzol/Petroläther); Ausb. 3.1 g (79% d. Th.).

$C_{13}H_{14}O_4$ (234.2) Ber. C 66.65 H 6.02 Gef. C 66.59 H 5.99

UV-Absorption: λ_{\max} 225 m μ (ϵ = 12540), 276 m μ (ϵ = 14480), Carbonylabsorption im IR: 5.87 und 5.97 μ (1704 und 1675/cm).

trans-3-Carboxy-4-methyl-6-hydroxy-tetralon-(1) (XIIc): 1.4 g XIIb wurden in 10 ccm Eisessig und 20 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure in Gegenwart einer Spur Zinn(II)-chlorid 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann verdünnte man mit Wasser und extrahierte mit Chloroform. Aus dem mit Wasser gewaschenen und über Natriumsulfat getrockneten Chloroformextrakt schieden sich beim Einengen 861 mg eines farblosen Kristallisats ab, das aus Aceton/Benzol/Petroläther umkristallisiert wurde. Ausb. 596 mg (45% d. Th.) XIIc vom Schmp. 176–178°.

$C_{12}H_{12}O_4$ (220.2) Ber. C 65.44 H 5.49 Gef. C 65.51 H 5.36

Carbonylabsorption im IR wie bei XIIb.

trans-3-Carbäthoxy-4-methyl-5-chlor-8-methoxy-tetralon-(1) (Va): Einer Lösung von 500 g XIa und 1 g Jod in 2.5 l Tetrachlorkohlenstoff ließ man unter Rühren und Kühlung mit Eis/Kochsalz im Verlauf von 5 Stdn. eine Lösung von 125 g Chlor in 1.5 l Tetrachlorkohlenstoff zutropfen. Nach 1stdg. Einwirkung bei Raumtemperatur destillierte man das Lösungsmittel vollständig ab, rührte den Rückstand 1 Stde. mit 1.8 l Polyphosphorsäure bei 70°, goß das Gemisch auf Eis und extrahierte das Reaktionsprodukt mit Methylenchlorid. Der Extrakt wurde mit verd. Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel vollständig abdestilliert. Den öligen Rückstand verrührte man mit 300 ccm Äther. Das nach 24stdg. Tiefkühlung ausgeschiedene Kristallisat wurde abgesaugt und mit Äther/Petroläther (2:1) gewaschen. Man erhielt so 280 g (52% d. Th.) eines bei 85–87° schmelzenden Rohproduktes, das zur Weiterverarbeitung rein genug war. Schmp. 87–88° (aus Benzol/Petroläther).

$C_{15}H_{17}ClO_4$ (296.8) Ber. C 60.71 H 5.86 Cl 11.95 Gef. C 60.93 H 5.67 Cl 11.83

UV-Absorption: λ_{\max} 223 m μ (ϵ = 24800), 257 m μ (ϵ = 8000), 326 m μ (ϵ = 4900).

Carbonylabsorption im IR: 5.82 und 5.97 μ (1718/cm und 1675/cm).

Zur Gewinnung weiterer Mengen von Va destillierte man das Lösungsmittel von Filtrat und vereinigten Waschflüssigkeiten der Hauptfraktion vollständig ab, löste den Rückstand in 500 ccm Methanol und ließ in die siedend heiße Lösung im Verlauf von 10 Min. 500 ccm 10-proz. Natronlauge einfließen. Das Gemisch wurde anschließend 20 Min. am Sieden gehalten, mit 2 l Wasser verdünnt, angesäuert und mit Methylenchlorid extrahiert. Von dem

mit Wasser gewaschenen, über Natriumsulfat getrockneten Extrakt destillierte man das Lösungsmittel vollständig ab und verrührte den Rückstand mit 200 ccm Äther. Nach mehrstündiger Tiefkühlung saugte man das ausgeschiedene Kristallisat ab, kochte es mit 200 ccm absol. Äthanol und 10 ccm konz. Schwefelsäure 1 Stde. unter Rückfluß, verdünnte die Lösung mit Wasser und extrahierte mit Äther. Der Ätherextrakt wurde mit verd. Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen, mit 50 ccm Benzol versetzt, über Natriumsulfat getrocknet und auf ca. 50 ccm eingengt. Beim Verdünnen mit 200 ccm Petroläther kristallisierten 25–40 g des Esters Va aus, die ebenfalls ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet werden konnten.

cis-3-Carbäthoxy-4-methyl-5-chlor-8-methoxy-tetralon (XIIIa): Chlorierung und Cyclisierung von XIb wurde in der gleichen Weise wie die seines Diastereomeren XIa vorgenommen. Ausb. an XIIIa 61% d. Th.; Schmp. 124–126° (aus Benzol/Petroläther).

$C_{15}H_{17}ClO_4$ (296.8) Ber. C 60.71 H 5.86 Cl 11.95 Gef. C 60.83 H 5.79 Cl 11.24

trans-3-Carboxy-4-methyl-5-chlor-8-methoxy-tetralon (Vc): In die siedende Lösung von 100 g Va in 500 ccm Methanol ließ man im Verlauf von 5 Min. 500 ccm 5-proz. Natronlauge einfließen. Anschließend wurde 15 Min. unter Rückfluß gekocht, mit 1 l heißem Wasser verdünnt und siedend heiß angesäuert. Nach dem Erkalten wurde das ausgeschiedene Kristallisat mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 86 g (94% d. Th.) Vc; Schmp. 237–239° (aus Aceton/Benzol/Petroläther).

$C_{13}H_{13}ClO_4$ (268.7) Ber. C 58.11 H 4.88 Cl 13.20 Gef. C 58.21 H 5.07 Cl 13.02

cis-3-Carboxy-4-methyl-5-chlor-8-methoxy-tetralon (XIIIb): Die gleiche Verseifung des Tetralonesters XIIIa ergab 91% d. Th. an XIIIb, Schmp. 226–228°.

$C_{13}H_{13}ClO_4$ (268.7) Ber. C 58.11 H 4.88 Cl 13.20 Gef. C 58.08 H 5.16 Cl 12.87

trans-3-Carboxy-4-methyl-5-chlor-8-hydroxy-tetralon (Vd): 5 g Va wurden mit 50 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure und einer Spur Zinn(II)-chlorid 45 Min. unter Rückfluß gekocht und mit 100 ccm heißem Wasser verdünnt. Nach dem Erkalten wurde das Ausgeschiedene abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 3.1 g (72% d. Th.) krist. Vd, Schmp. 185–186° (aus Benzol).

$C_{12}H_{11}ClO_4$ (254.7) Ber. C 56.59 H 4.36 Cl 13.61 Gef. C 56.89 H 4.44 Cl 13.67

IR-Absorption des Ketoncarbonyls: 6.08μ ($1645/cm$), UV-Absorption: λ_{max} $223m\mu$ ($\epsilon = 18800$), $257-258m\mu$ ($\epsilon = 7300$), $342m\mu$ ($\epsilon = 4000$).

Eine methanol. Lösung von Vd gibt mit methanol. Eisen(III)-chloridlösung eine violette, mit wäbrig-methanol. Titan(III)-chloridlösung eine tiefgrüne Farbreaktion.

cis-3-Carboxy-4-methyl-5-chlor-8-hydroxy-tetralon (XIIIc): Die Entalkylierung von XIIIa, genau wie die seines Isomeren Va durchgeführt, lieferte in 74-proz. Ausb. XIIIc vom Schmp. 197–198°.

$C_{12}H_{11}ClO_4$ (254.7) Ber. C 56.59 H 4.36 Cl 13.61 Gef. C 56.48 H 4.41 Cl 13.27

Chlor-terrnanaphthoesäure-monomethyläther (XVIa): 600 g Va oder XIIIa löste man in 1 l Chloroform, verdünnte mit 3 l Äther und versetzte unter Rühren und Belichtung mit einer 500-Watt-Lampe mit 5 ccm eines Gemisches von 103 ccm Brom und 400 ccm Tetrachlorkohlenstoff. Sobald sich die Lösung nach Zusatz des Broms entfärbt hatte, wurde der Rest der Bromlösung unter Eiskühlung und Rühren ohne weitere Belichtung im Verlauf von 30 Min. zugesetzt. Das Gemisch wurde anschließend noch 1 Stde. bei Raumtemp. aufbewahrt und das Lösungsmittel vollständig abdestilliert. Zur Entfernung der letzten Chloroformreste nahm man den Rückstand in 1 l Benzol auf und destillierte das Lösungsmittel nochmals, zuletzt i. Hochvak., ab. Den Rückstand, der bei der Reaktion mit Va ölig anfiel, mit XIIIa dagegen

kristallin war (Schmp. 148–151°), löste man in 3 l Methanol und kochte die Lösung mit einer Lösung von 50 g Natriumdithionit in 3 l 20-proz. Natronlauge 3 Stdn. unter Rückfluß. Die resultierende gelbe Lösung wurde siedend heiß mit Salzsäure angesäuert, das sich abscheidende Kristallinat sofort abgesaugt, mit Wasser gewaschen, aus 4 l Eisessig umkristallisiert, mit Benzol gut gewaschen und bei 120° getrocknet. Ausb. 460 g (86% d. Th.) *XVIa* in gelben Kristallen vom Schmp. 211–212°. Zur Analyse wurde i. Hochvak. bei 170° sublimiert.

$C_{13}H_{11}ClO_4$ (266.7) Ber. C 58.55 H 4.16 Cl 13.30 Gef. C 58.74 H 4.29 Cl 13.06

UV-Absorption: λ_{\max} 238 m μ ($\epsilon = 30800$), 320 m μ ($\epsilon = 7000$), 335 m μ ($\epsilon = 7500$), 350 m μ ($\epsilon = 7700$).

Terranaphthoesäure (Xc): Eine Mischung von 5 g *XVIa*, 50 ccm Eisessig, 1 g rotem Phosphor und 100 ccm 58-proz. Jodwasserstoffsäure kochte man 3 Stdn. unter Rückfluß, verdünnte die Lösung mit 100 ccm Wasser und filtrierte. Das Filtrat extrahierte man mit Chloroform und engte den mit Wasser gut gewaschenen und über Natriumsulfat getrockneten Chloroformextrakt auf 20 ccm ein. Nach dem Erkalten saugte man das sich bereits während des Einengens abscheidende Kristallinat ab und wusch mit wenig Benzol. Ausb. 3.2 g (78% d. Th.) blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 232–234°, die im Gemisch mit dem aus VIIIa dargestellten Präparat keine Schmp.-Depression zeigten.

Terranaphthol (IVb): Eine Lösung von 2 g *Xc* in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran wurde mit 20 ccm 1.5*m* Lithiumalanatlösung 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Überschüss. Lithiumalanat zerstörte man mit Methanol, verdünnte die Lösung mit 50 ccm Chloroform, extrahierte das Gemisch mit 10-proz. Salzsäure und destillierte von der organischen Phase, nachdem man sie mit verd. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gut gewaschen sowie über Natriumsulfat getrocknet hatte, das Lösungsmittel ab. Der krist. Rückstand wurde aus wenig Chloroform und Petroläther umkristallisiert. Ausb. 0.98 g (52% d. Th.) *IVb* vom Schmp. 172–173°.

$C_{12}H_{12}O_3$ (204.2) Ber. C 70.57 H 5.92 Gef. C 70.73 H 5.64

Chlor-terrannaphthoesäure-dimethyläther-methylester (XVIb): 100 g *XVIa* wurden in 600 ccm 10-proz. methanolischer Kalilauge unter Stickstoff gelöst, die Lösung auf die Hälfte ihres Volumens i. Vak. eingengt, mit 1 l Benzol versetzt, wiederum auf ca. 300 ccm eingengt, nochmals mit 1 l Benzol versetzt und anschließend i. Vak. vollständig vom Lösungsmittel befreit. Das hinterbleibende kristallisierte, staubtrockne gelbe Kaliumsalz wurde in 1 l absol. Aceton suspendiert und mit 160 ccm *Dimethylsulfat* 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch verdünnte man mit 1.5 l Benzol und emulgierte das Gemisch 1 Stde. mit 3 l 3-proz. Natronlauge bei Raumtemperatur mit einem Vibromischer. Die wäßr. Phase trennte man anschließend von der organischen ab, welche mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vollständig vom Lösungsmittel befreit wurde. Das hinterbleibende gelbe Öl kristallisierte beim Anreiben vollständig und war zur Weiterverarbeitung rein genug (Ausb. 104 g = 94% d. Th.). Schmp. 71° (aus wenig Äther/Petroläther).

$C_{15}H_{15}ClO_4$ (294.7) Ber. C 61.12 H 5.13 Gef. C 61.42 H 5.22

Chlor-terrannaphthoesäure-dimethyläther (XVIc): Eine Lösung von 50 g *XVIb* in 300 ccm siedendem Methanol kochte man mit 200 ccm 50-proz. Natronlauge 3 Stdn. unter Rückfluß, verdünnte die resultierende Lösung mit 500 ccm heißem Wasser und säuerte sie siedend heiß an. Nach dem Erkalten wurde das ausgefallene Kristallinat abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt so 44 g eines bei 186–189° schmelzenden Präparates, das zur Weiterverarbeitung rein genug war. Schmp. 188–190° (aus Aceton/Benzol). Zur Analyse wurde i. Hochvak. bei 170° sublimiert.

$C_{14}H_{13}ClO_4$ (280.7) Ber. C 59.90 H 4.67 CH_3O 22.1 Gef. C 60.20 H 4.84 CH_3O 22.2

UV-Absorption: λ_{\max} 236 m μ ($\epsilon = 33900$), 318 m μ ($\epsilon = 8400$), 333 m μ ($\epsilon = 7900$), 348 m μ ($\epsilon = 6700$).

Chlor-terrnanaphthaldehyd-dimethyläther (XVII): Eine Suspension von 14 g *XVIc* in 100 ccm absol. Chloroform versetzte man unter Rühren und Eiskühlung mit 10.5 g fein gepulvertem P_2O_5 . Nach 90 Min. destillierte man das Chloroform bei 50° Badtemp. i. Vak. ab. Den Rückstand löste man in 50 ccm absol. Benzol, filtrierte und dampfte nochmals i. Vak. ein. Aus dem gelben, kristallisierten Rückstand wurden letzte Reste an Phosphoroxychlorid i. Hochvak. abgepumpt. Anschließend löste man die Substanz in 150 ccm absol. Tetrahydrofuran und versetzte tropfenweise bei -70° unter Rühren mit einer aus 103 ccm 1.5 *m* äther. Lithiumalanat bereiteten Lösung von Lithiumaluminium-tris-[tert.-butoxy]-hydrid in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend noch 2 Stdn. bei -70° gerührt, nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur in verd. Salzsäure gegossen und mit Chloroform extrahiert. Den mit Wasser gewaschenen und über Natriumsulfat getrockneten Chloroformextrakt engte man auf 50 ccm ein und versetzte ihn mit 400 ccm Methanol. Nach einigen Stdn. wurde der auskristallisierte *Aldehyd XVII* abgesaugt, mit Methanol gewaschen und getrocknet. Ausb. 9.2 g, aus Chloroform/Methanol umkristallisiert 7.8 g (61% d. Th.), Schmp. 176 - 177°. Zur Analyse wurde i. Hochvak. bei 120° getrocknet.

$C_{14}H_{13}ClO_3$ (264.7) Ber. C 63.53 H 4.95 Gef. C 63.62 H 4.98

UV-Absorption: λ_{\max} 236 m μ ($\epsilon = 33600$), 320 m μ ($\epsilon = 8100$), 334 m μ ($\epsilon = 7500$), 349 m μ ($\epsilon = 6500$), Carbonylabsorption im IR: 5.85 μ (1709/cm).

Chlor-terrnanaphthol-dimethyläther (XVIII): Die Lösung von 104 g *XVIIb* in 1 l absol. Benzol versetzte man unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise mit 250 ccm 1.5 *m* äther. Lithiumalanatlösung, rührte noch 1 Stde. bei Raumtemperatur, zersetzte überschüss. Lithiumalanat vorsichtig mit Methanol und wusch das Gemisch mit verd. Salzsäure. Die organische Phase verdünnte man mit 1 l Chloroform und destillierte die Lösungsmittel, nach Waschen mit Wasser und Trocknen über Natriumsulfat, ab. Der krist. Rückstand lieferte, aus Benzol umkristallisiert, 77 g (82% d. Th.) reines *XVIII* vom Schmp. 121°.

$C_{14}H_{15}ClO_3$ (266.7) Ber. C 63.04 H 5.67 Gef. C 63.20 H 5.81

UV-Absorption: λ_{\max} 235 m μ ($\log \epsilon = 4.71$), 319 m μ ($\log \epsilon = 3.96$), 332 m μ ($\log \epsilon = 3.93$), 346 m μ ($\log \epsilon = 3.84$).

Dimethyläther des Chlor-terrnanaphthylbromids (XIX): Eine Lösung von 100 g *XVIII* in 1.5 l absol. Chloroform kochte man mit 1 ccm Pyridin und 15 ccm reinstem *Phosphortribromid* 2 Stdn. unter Rückfluß, verdünnte nach dem Erkalten mit 1 l Chloroform und extrahierte die Lösung nacheinander mit gesätt. Kochsalzlösung, verd. Natriumhydrogencarbonatlösung und gesätt. Kochsalzlösung. Von der über Natriumsulfat getrockneten organischen Phase destillierte man dann das Lösungsmittel vollständig ab und kristallisierte den Rückstand aus Benzol um. Ausb. 89 g (61% d. Th.) *Bromid XIX* vom Schmp. 149 bis 150°. Das so gewonnene Produkt war zur Weiterverarbeitung rein genug. Zur Analyse wurde eine kleine Probe bei 110° i. Hochvak. sublimiert.

$C_{14}H_{14}BrClO_2$ (329.6) Ber. C 51.00 H 4.31 Gef. C 51.21 H 4.52

Kondensation von XIX mit Carbäthoxy-bernsteinsäure-diäthylester (XXa): Eine Suspension von 10 g Natriumhydrid in 500 ccm absol. Toluol versetzte man unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise mit 75 g *Carbäthoxy-bernsteinsäure-diäthylester*, rührte, bis keine Wasserstoffentwicklung mehr zu beobachten war, und dekantierte die Lösung von überschüss. Natriumhydrid. Die so gewonnene Lösung von Natriumcarbäthoxy-diäthylester kochte man mit einer Lösung von 100 g *XIX* in 300 ccm heißem absol. Toluol 4 Stdn. unter Rückfluß und destillierte das Toluol, nachdem man die Lösung mit verd. Salzsäure und Wasser gewaschen sowie über Natriumsulfat getrocknet hatte, vollständig ab. Den heißen öligen Rückstand

verrührte man mit 300 ccm Methanol, kühlte die Lösung mit Eiswasser ab und rührte das Gemisch unter Eiskühlung, bis sich die Hauptmenge des Kristallisats abgeschieden hatte. Nach Absaugen wurde der Filtrerrückstand mit kaltem Methanol gewaschen und getrocknet. Ausb. 108 g *XXIa* vom Schmp. 81–83°. Die Mutterlauge engte man auf 100 ccm ein. Nach 12stdg. Tiefkühlung erhielt man so eine zweite Fraktion von *XXIa*, die ebenfalls ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet werden konnte. Gesamtausb. 125 g (83 % d. Th.). Kristalle (aus Äther) zeigten einen Schmp. von 83–84°.

$C_{25}H_{31}ClO_8$ (495.0) Ber. C 60.81 H 6.35 Gef. C 60.65 H 6.31

Carbäthoxymethyl-malonsäure-di-tert.-butylester (XXc): Eine Suspension von 12 g Natriumhydrid in 1 l absol. Tetrahydrofuran versetzte man unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise mit 110 g *Malonsäure-di-tert.-butylester* und rührte, bis alles Natriumhydrid gelöst war. Anschließend kochte man die Lösung mit 45 g *Chloressigsäure-äthylester* 4 Stdn. unter Rückfluß. Das Gemisch wurde mit Wasser verdünnt, das Reaktionsprodukt mit Äther extrahiert, die vereinigten Ätherextrakte mit 100 ccm Benzol versetzt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Die Vak.-Fraktionierung des Rückstands ergab 72 g *XXc* (47 % d. Th.) vom Sdp._{0.4} 104–106°.

$C_{15}H_{26}O_6$ (302.4) Ber. C 59.58 H 8.67 Gef. C 59.21 H 8.56

Kondensation von XIX mit Carbäthoxymethyl-malonsäure-di-tert.-butylester (XXc): Einer Suspension von 10 g Natriumhydrid in 500 ccm absol. Tetrahydrofuran ließ man unter Kühlung und Rühren 100 g *XXc* zutropfen und rührte, bis keine Wasserstoffentwicklung mehr zu beobachten war. Die Lösung dekantierte man von überschüss. Natriumhydrid, vereinigte sie mit einer Lösung von 100 g des *Bromids XIX* in 1.5 l heißem Toluol, destillierte das Tetrahydrofuran ab und kochte die Lösung anschließend 4 Stdn. unter Rückfluß. Die Aufarbeitung, wie bei der Darstellung von *XXIa* beschrieben, lieferte 134 g *XXIc* (83 % d. Th.) vom Schmp. 95–96°.

$C_{29}H_{39}ClO_8$ (551.1) Ber. C 63.20 H 7.12 Gef. C 63.18 H 7.34

1-Oxo-3,3-dicarbäthoxy-5-chlor-8,9-dimethoxy-10-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-anthracen (XXIIa): 130 g *XXIa* kochte man mit 1.5 l 5-proz. methanolischer Natronlauge 35 Min. unter Rückfluß, verdünnte mit 2 l Wasser, extrahierte mit Äther, säuerte die wäßr. Phase an und extrahierte mit Chloroform. Der Chloroformextrakt wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel vollständig abdestilliert. Den Rückstand löste man in 100 ccm Eisessig, verrührte die Lösung mit 500 ccm Polyphosphorsäure und rührte das Gemisch 25 Min. bei 80°. Die tiefrote Lösung wurde auf Eis gegossen, mit Äther extrahiert, der Ätherextrakt von schwarzen, flockigen Verunreinigungen abfiltriert, mit Natriumcarbonatlösung erschöpfend extrahiert, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Den Rückstand (66 g) verrührte man mit 100 ccm Äther und bewahrte das Gemisch nach beginnender Kristallisation 12 Stdn. im Tiefkühlschrank auf. Das ausgeschiedene Kristallisat wurde abgesaugt, mit Äther gewaschen und getrocknet (1. Frakt. an *XXIIa*, 10.8 g). Filtrat und vereinigte Waschflüssigkeiten dampfte man ein, nahm den Rückstand in 100 ccm Benzol auf und filtrierte die Lösung über Kieselgel. Das gelbe Filtrat wurde vom Lösungsmittel befreit, der ölige Rückstand (45 g) in 100 ccm Methanol gelöst und nach beginnender Kristallisation 12 Stdn. tiefgekühlt. Die so gewonnene 2. Fraktion wurde abgesaugt, mit Methanol gewaschen und getrocknet. Insgesamt wurden 15.3 g *XXIIa* (13 % d. Th.) vom Schmp. 120–123° erhalten. Das Produkt war zur Weiterverarbeitung genügend rein. Eine zur Analyse an Kieselgel chromatographierte (Lösungsmittel Benzol) und aus Methanol umkristallisierte Probe schmolz bei 125–127°.

$C_{23}H_{25}ClO_7$ (448.9) Ber. C 61.54 H 5.61 Cl 7.90 Gef. C 61.20 H 5.47 Cl 7.22

Carbonylabsorption im IR: 5.83 und 6.20 μ (1715/cm und 1613/cm).

UV-Absorption: λ_{\max} 224 m μ (log ϵ = 4.43), 269 m μ (log ϵ = 4.63), 308 m μ (log ϵ = 3.68), 319 m μ (log ϵ = 3.71), 332 m μ (log ϵ = 3.71), 418 m μ (log ϵ = 4.03).

1-Oxo-3,3-bis-[carbo-tert.-butyloxy]-5-chlor-8,9-dimethoxy-10-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-anthracen (XXIIb): In eine Lösung von 100 g *XXIc* in 1 l siedendem Methanol ließ man im Verlauf von 5 Min. 100 ccm 10-proz. Kalilauge eintropfen und kochte das Gemisch unter Rückfluß, bis eine Probe beim Verdünnen mit Wasser nicht mehr getrübt wurde (ca. 35 Min.). Dann wurde mit Wasser verdünnt, mit Salzsäure angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Von dem mit gesätt. Kochsalzlösung gewaschenen und über Natriumsulfat getrockneten Extrakt destillierte man das Chloroform vollständig ab, nahm den Rückstand in 200 ccm Eisessig auf, verrührte die Lösung mit 1 l Polyphosphorsäure und rührte 2 1/2 Stdn. bei 60°. Die tiefrote Lösung wurde auf Eis gegossen, das Reaktionsprodukt mit 4 l Äther extrahiert, der Ätherextrakt filtriert, erschöpfend mit verd. Natriumcarbonatlösung extrahiert, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und auf ca. 200 ccm eingengt. Das Gemisch wurde nach beginnender Kristallisation einige Stdn. im Eisschrank aufbewahrt. Das ausgeschiedene gelbe Kristallinat wurde abgesaugt, mit Äther gut gewaschen und getrocknet. Man erhielt so eine 1. Frakt. an *XXIIb* (37 g). Die Mutterlauge und die vereinigten Waschflüssigkeiten wurden eingedampft, der Rückstand in 100 ccm Methanol aufgenommen und 12 Stdn. im Tiefkühlschrank aufbewahrt. Die ausgeschiedene 2. Frakt. wurde abgesaugt, mit Methanol gewaschen und getrocknet (11.5 g). Filtrat und Waschflüssigkeit vereinigte man und destillierte das Methanol vollständig ab. Den Rückstand nahm man in 50 ccm Benzol auf und filtrierte über Kieselgel. Aus dem eingedampften Filtrat ließ sich durch Kristallisation aus Methanol eine 3. Frakt. (5.7 g) gewinnen, so daß die Gesamtausbeute an *XXIIb* 54.2 g (60% d. Th.) betrug. Das Rohprodukt, Schmp. 124–127°, war zur Weiterverarbeitung rein genug. Eine an Kieselgel chromatographierte und aus Äther umkristallisierte Probe schmolz bei 133–135°.

C₂₇H₃₃ClO₇ (505.0) Ber. C 64.21 H 6.59 Gef. C 63.92 H 6.27

1-Oxo-3,3-dicarboxy-5-chlor-8,9-dimethoxy-10-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-anthracen (XXIIc): Einer siedenden Lösung von 101 g *XXIIb* oder 90 g *XXIIa* in 1 l Äthanol ließ man im Verlauf von 5 Min. 500 ccm 15-proz. Natronlauge zutropfen, in der man zuvor 3 g Natriumthionit gelöst hatte. Das Gemisch wurde anschließend noch 5 Min. am Sieden gehalten, mit 2.5 l heißem Wasser verdünnt und siedend heiß angesäuert. Nach dem Erkalten wurden die auskristallisierten langen gelben Nadeln der *Dicarbonensäure XXIIc* abgesaugt, der Filterrückstand mit Wasser gut gewaschen und bei 80° getrocknet. Ausb. 73 g (93% d. Th.). Der Schmp. lag unscharf zwischen 165 und 170° (CO₂-Entwicklung). Zur Analyse wurde eine kleine Probe aus Methanol/Benzol umkristallisiert und bei Raumtemperatur i. Hochvak. getrocknet.

C₁₉H₁₇ClO₇ (392.8) Ber. C 58.09 H 4.37 Gef. C 58.31 H 4.63

1-Oxo-3-carboxy-5-chlor-8,9-dimethoxy-10-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-anthracen (XXIIIa): 80 g *XXIIc*, suspendiert in 350 ccm Phthalsäure-diäthylester, wurden im Ölbad auf 170 bis 180° erwärmt. Nach Ende der Kohlendioxydentwicklung (ca. 10 Min.) ließ man das Gemisch auf 80° abkühlen und verdünnte es mit 700 ccm Benzol. Nach dem Erkalten auf Raumtemperatur wurde das ausgeschiedene Kristallinat abgesaugt, mit Benzol sorgfältig gewaschen und getrocknet (1. Frakt. *XXIIIa*, 53.5 g). Mutterlauge und vereinigte Waschflüssigkeit extrahierte man mit verd. Natriumcarbonatlösung, extrahierte den mit Salzsäure angesäuerten Extrakt mit Chloroform und engte den so gewonnenen Chloroformauszug nach Waschen mit Wasser und Trocknen über Natriumsulfat auf 40 ccm ein. Hieraus wurden im Tiefkühlschrank noch 7.3 g einer zweiten Fraktion gewonnen und so insgesamt 60.8 g (97%

d. Th.) Rohprodukt vom Schmp. 218–221° erhalten, das ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet werden konnte. Zur Analyse wurde eine Probe in Chloroform gelöst und an Kieselgel chromatographiert. Nachdem eine schwach gelbe Zone mit Chloroform eluiert worden war, wurde die Hauptzone mit Chloroform/Aceton (98:2) eluiert. Das Eluat lieferte beim Einengen gelbe Kristalle vom Schmp. 225–227°. Zur Analyse wurde i. Hochvak. bei 180° sublimiert.

$C_{18}H_{17}ClO_5$ (348.8) Ber. C 61.98 H 4.91 Gef. C 61.68 H 4.72

1-Oxo-3-carboxy-5-chlor-8,9-dihydroxy-10-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-anthracen (XXIIIc): Die kalte Lösung von 87 mg XXIIIa in 5 ccm Eisessig ließ man mit 20 ccm konz. Salzsäure 3 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Dabei schlug die anfangs rote Farbe der Lösung nach Gelb um, und XXIIIc schied sich kristallin ab. Diese Abscheidung wurde aus Chloroform an saurem Kieselgel adsorbiert. Beim Nachwaschen mit Chloroform wanderte eine schwach gelbe Zone schnell durch die Säule, deren Eluat (Rückstand 1.6 mg) verworfen wurde. Es folgte eine langsam wandernde, tiefgelbe Zone, deren Eluat eingengt und vorsichtig mit Petroläther versetzt wurde. Ausb. 67 mg (82% d. Th.) XXIIIc vom Schmp. 196–197°.

$(C_{17}H_{15}ClO_5)$ (334.8) Ber. C 60.98 H 4.52 CH_3O 9.28)

$C_{16}H_{13}ClO_5$ (320.7) Ber. C 59.92 H 4.08 CH_3O 0.00
Gef. C 60.04 H 4.10 CH_3O 0.00

1-Oxo-3-diazoacetyl-5-chlor-8,9-dimethoxy-10-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-anthracen(XXIVb): 33 g XXIIIa wurden in 1.5 l frisch destilliertem, absol. Chloroform gelöst. Von der heißen Lösung destillierte man 1 l Chloroform ab und kühlte die Lösung unter Rühren in einem Eisbad auf 0°. In die so dargestellte Suspension von XXIIIa trug man 20 g feinpulverisiertes reinstes Phosphorpentachlorid ein und rührte, bis sich alles gelöst hatte. Anschließend destillierte man das Chloroform bei 40° i. Vak. ab und entfernte letzte Reste an Phosphoroxychlorid i. Hochvak. Die Suspension des Rückstands in 30 ccm absol. Äther wurde kurz aufgekocht, abgekühlt und abgesaugt. Der Filtrerrückstand, mit wenig absol. Äther gewaschen, bestand aus 34 g des Säurechlorides XXIVa vom Schmp. 163–165°, das man in 100 ccm heißem absol. Chloroform löste und unter Rühren und Eiskühlung im Verlauf von 1 Stde. einer äther. Diazomethan-Lösung (aus 75 g Nitrosomethylharnstoff) zutropfen ließ. Dabei wurde XXIVa, wenn es auszukristallisieren begann, durch Erwärmen mit einem Fön wieder in Lösung gebracht. Anschließend wurde noch 1 Stde. gerührt, das auskristallisierte Diazoketon XXIVb abgesaugt, mit Äther gewaschen und getrocknet (1. Frakt. XXIVb, 23 g). Die Mutterlauge wurde i. Vak. bei 30° auf ca. 30 ccm eingengt und mit 100 ccm Äther sowie 100 ccm Petroläther versetzt. Die sich ausscheidende 2. Frakt. XXIVb wurde ebenso isoliert (Ausb. 8 g). Frakt. 1 und 2 wurden in 100 ccm reinstem Chloroform gelöst, die Lösung filtriert und langsam mit 500 ccm Petroläther versetzt. Nach einigen Stdn. wurde abgesaugt, der Filtrerrückstand mit Äther gewaschen und getrocknet. Ausb. 27 g (72% d. Th.). Zers.-P. 155–157° (unter Stickstoffentwicklung).

$C_{19}H_{17}ClN_2O_4$ (372.8) Ber. N 7.52 Gef. N 7.66

IR-Absorption: 4.78, 6.19, 6.28 und 6.37 μ (2092, 1615, 1592 und 1570/cm).

1-Oxo-3-carboxymethyl-5-chlor-8,9-dimethoxy-10-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-anthracen (XXVb): Eine Suspension von 33 g XXIVb in 100 ccm reinstem Benzylalkohol brachte man unter Rühren in ein auf 180° vorgewärmtes Ölbad und erhitze sie, bis keine Stickstoffentwicklung mehr zu beobachten war (ca. 10 Min.). Den Benzylalkohol destillierte man i. Hochvak. ab, nahm den Rückstand in 100 ccm Benzol auf und filtrierte die Lösung über saures Kieselgel⁴⁴⁾. Das gelbe Eluat dampfte man ein, löste den Rückstand in 50 ccm Tetrahydrofuran und 250 ccm siedendem Äthanol, versetzte die siedende Lösung tropfenweise mit

100 ccm 10-proz. Natronlauge, in der man zuvor 3 g Natriumdithionit gelöst hatte, und kochte anschließend noch 5 Min. unter Rückfluß. Die mit 1 l Wasser verdünnte Lösung wurde mit Äther extrahiert, angesäuert und das sich abscheidende Reaktionsprodukt mit Chloroform extrahiert. Den mit Wasser gewaschenen, über Natriumsulfat getrockneten Extrakt engte man bis auf 100 ccm ein und stellte das Gemisch nach beginnender Kristallisation von XXVa in einen Tiefkühlschrank. Nach einigen Std. wurde das ausgeschiedene Kristallisat (XXVa) abgesaugt, mit Benzol gut gewaschen und anschließend getrocknet (1. Frakt. XXVa, 15,3 g). Von Filtrat und Waschflüssigkeit wurde das Lösungsmittel vollständig abdestilliert und der Rückstand in 30 ccm Benzol aufgenommen. Allmählich schieden sich weitere 2,7 g XXVa aus, die abgesaugt und in einem Gemisch von Aceton und Benzol (1:10) gelöst wurden; das Lösungsmittel wurde abdestilliert, bis der Sdp. des Benzols erreicht war. Man erhielt so 14,8 g XXVa (46% d. Th.) vom Schmp. 188–189°. Zur Analyse wurde eine Probe in Chloroform gelöst und an saurem Kieselgel chromatographiert. Dabei wanderte eine breite gelbe Zone langsam durch die Säule, während geringe Verunreinigungen oben an der Säule haften blieben. Das Eluat engte man bis auf wenige ccm ein und versetzte es vorsichtig bis zur beginnenden Kristallisation mit Petroläther: Schmp. 190–191°.

$C_{19}H_{19}ClO_5$ (362.8) Ber. C 62.90 H 5.28 Gef. C 62.88 H 5.15

1-Oxo-3-carboxymethyl-5-chlor-8,9-dihydroxy-10-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-anthracen: 87 mg XXVa wurden in der gleichen Weise wie XXIIIa entmethyliert. Man erhielt 47 mg (57% d. Th.) der Dihydroxy-Verbindung vom Schmp. 191–193°.

$(C_{18}H_{17}ClO_5)$ (348.8) Ber. C 61.98 H 4.93 CH_3O 8.90

$C_{17}H_{15}ClO_5$ (334.8) Ber. C 60.98 H 4.52 CH_3O 0.00

Gef. C 61.22 H 4.52 CH_3O 0.00

UV-Absorption: λ_{max} 225 m μ ($\log \epsilon = 4.35$), 271 m μ ($\log \epsilon = 4.61$), 305 m μ ($\log \epsilon = 3.47$), 321 m μ ($\log \epsilon = 3.53$), 333 m μ ($\log \epsilon = 3.59$), 431 m μ ($\log \epsilon = 3.90$).

1-Oxo-3-carbomethoxymethyl-5-chlor-8,9-dimethoxy-10-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-anthracen (XXVb): Eine Lösung von 5 g XXVa in 100 ccm absol. Methanol kochte man mit 1 ccm konz. Schwefelsäure 15 Min. unter Rückfluß, verdünnte anschließend mit 200 ccm Wasser und extrahierte mit Äther. Den Ätherextrakt verdünnte man mit 50 ccm Benzol und destillierte das Lösungsmittel, nachdem man den Extrakt mit verd. Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen sowie über Natriumsulfat getrocknet hatte, ab. Der zunächst ölige Rückstand kristallisierte beim Verreiben mit Äther. Ausb. 4,6 g XXVb (88% d. Th.) vom Schmp. 100–101° (aus Äther/Petroläther).

$C_{20}H_{21}ClO_5$ (376.8) Ber. C 63.74 H 5.62 Gef. C 63.62 H 5.81

1-Oxo-3-benzyloxyacetyl-5-chlor-8,9-dimethoxy-10-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-anthracen (XXVI): Eine Lösung von 3,5 g des Diazoketons XXIVb in 15 ccm frisch destilliertem Dimethylanilin und 15 ccm reinstem Benzylalkohol behandelte man, wie bei der Darst. von XXVa beschrieben. Das Filtrat vom Kieselgel wurde eingedampft. Feine gelbe Nadeln, Schmp. 123–125° (aus Äthanol). Ausb. 2,4 g (52% d. Th.).

$C_{26}H_{25}ClO_5$ (492.9) Ber. C 68.94 H 5.56 Gef. C 68.58 H 5.51

Carbonylabsorption im IR: 5,87 und 6,21 μ (1704 und 1610/cm). UV-Absorption: λ_{max} 224, 270, 308, 320, 333, 418 m μ .

Acylmalonester XXVII: Die Suspension von 16 g XXVa in 250 ccm frisch destilliertem absol. Chloroform wurde unter Eiskühlung und Rühren mit 10 g reinstem fein pulverisiertem Phosphorpentachlorid versetzt. Nachdem alles gelöst war, wurde noch 15 Min. bei Raumtemperatur gerührt, das Chloroform i. Vak. bei 40° abdestilliert und Reste von Phosphor-

oxychlorid i. Hochvak. entfernt. Der Rückstand wurde in 100 ccm absol. Benzol aufgenommen und mit 25 ccm *Magnesium-malonester-äthylatlösung*³⁵⁾ 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten extrahierte man mit 10-proz. Salzsäure und destillierte das Lösungsmittel nach Waschen mit Wasser und Trocknen über Natriumsulfat ab. Überschüss. Malonester entfernte man i. Hochvak., nahm den Rückstand in 20 ccm Äther und 10 ccm Benzol auf und versetzte die Lösung mit gesätt. methanolischer Kupferacetatlösung. Das ausgeschiedene Kupfersalz wurde nach einigen Stdn. abgesaugt, der Filtrerrückstand mit Methanol gewaschen und i. Vak. getrocknet (1. Fraktion an Cu-Salz von XXVII). Das Filtrat extrahierte man mit verd. Salzsäure und destillierte das Lösungsmittel nach Waschen mit Wasser und Trocknen über Natriumsulfat ab. Der in 3 ccm Benzol und 10 ccm Äther gelöste Rückstand lieferte, nochmals mit gesätt. methanolischer Kupferacetatlösung versetzt, eine 2. Fraktion des Cu-Salzes von XXVII. Beide Fraktionen wurden vereinigt und in 100 ccm Äther und 20 ccm Benzol suspendiert. Die Suspension schüttelte man mit 100 ccm verd. Salzsäure, bis alles gelöst war. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Den Rückstand nahm man in wenig Benzol auf und filtrierte die Lösung über Kieselgel (mit $m/10$ KH_2PO_4 gepuffert und durch 40 Min. langes Erhitzen auf 140° aktiviert). Das hellgelbe Filtrat dampfte man ein, nahm den Rückstand in wenig Äther auf und stellte die Lösung 1 Tag in den Tiefkühlschrank. Die ausgeschiedenen Kristallisate wurden abgesaugt, mit Äther/Petroläther (1:1) gewaschen und i. Vak. getrocknet. Ausb. 14.2 g XXVII. Schmp. $127-128^\circ$ (aus Äther/Petroläther).

$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClO}_8$ (505.0) Ber. C 61.82 H 5.79 Gef. C 62.09 H 5.91

2-Carbäthoxy-6-methyl-7-chlor-10.11-dimethoxy-1.2.3.4.4a.5.12.12a-octahydro-tetracen-trion-(1.3.12) (XXVIIa): Eine Lösung von 5 g XXVII in 50 ccm frisch über Natriumhydrid destilliertem Anisol versetzte man unter Stickstoff mit 2 ccm Natriumhydrid- oder Natrium-Dispersion in Toluol (Degussa), erhitzte das Gemisch unter Rühren 1 Stde. auf 140° und anschließend noch 3 Stdn. auf 125° und versetzte das überschüss. Natriumhydrid unter peinlichem Ausschluß von Sauerstoff mit einem Gemisch von Eisessig/Methanol (1:1). Das Gemisch wurde dann mit 20 ccm verd. Salzsäure extrahiert, mit 100 ccm Äther verdünnt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Den orangeroten öligen Rückstand nahm man in möglichst wenig Benzol/Chloroform (4:3) auf und adsorbierte die Lösung an Kieselgel (mit $m/10$ KH_2PO_4 vorbehandelt und durch 70 Min. langes Erhitzen des lufttrocknen Materials auf 140° aktiviert). Beim Eluieren mit Benzol/Chloroform (4:3) wanderten eine schwach gelbe und eine rotbraune Zone schnell durch die Säule; diese Eluate wurden verworfen. Es folgten eine tiefgelbe und eine langsamer wandernde gelbe Zone. Das Eluat der tiefgelben Zone wurde i. Vak. unter Stickstoff eingedampft, der Rückstand in 4 ccm Chloroform aufgenommen und vorsichtig mit Cyclohexan versetzt. Nach beginnender Kristallisation wurde das Gemisch einige Stdn. im Tiefkühlschrank aufbewahrt, das Kristallisat abgesaugt, mit Äther gewaschen und i. Vak. getrocknet. Ausb. 760 mg XXVIIa (17% d. Th.) in orangefarbenen Kristallen vom Schmp. 176 bis 179° . Schmp. $180-181^\circ$ (Zers.) (aus Chloroform/Cyclohexan).

$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClO}_7$ (458.9) Ber. C 62.81 H 5.05 Gef. C 62.79 H 5.23

UV-Absorption: λ_{max} 445 μ ($\epsilon = 24200$), 435 μ ($\epsilon = 25100$), 384 μ ($\epsilon = 11100$), 365 μ ($\epsilon = 7900$), 340 μ ($\epsilon = 9100$), 275 μ ($\epsilon = 20500$), 228 μ ($\epsilon = 24900$).

(\pm)-*Desdimethylamino-12a-desoxy-anhydro-aureomycin-dimethyläther* (XXVIIIb): Eine Lösung von 460 mg XXVIIIa in 150 ccm 10-proz. methanolischem Ammoniak und 4 mg Natriummethylat wurde unter reinstem Stickstoff in einem geschlossenen Gefäß 10 Tage auf 50° erwärmt. Die nunmehr tiefbraune Lösung wurde mit verd. Salzsäure angesäuert und das Reaktionsprodukt mit Chloroform extrahiert. Der mit Wasser gewaschene und

über Natriumsulfat getrocknete Extrakt wurde i. Vak. unter Stickstoff auf 20 ccm eingengt, mit dem gleichen Vol. Benzol versetzt, filtriert und an saurem Kieselgel⁴⁴⁾ adsorbiert. Beim Nachwaschen mit Benzol wanderten mehrere braune und eine rote Zone schnell durch die Säule, während eine gelbe Zone sich nur langsam von einer am Kopf der Säule haftenden breiten braunen Zone trennte. Nach weitgehender Trennung beider Zonen wurde die Säule zerschnitten, die gelbe Zone mit Benzol/Aceton (95:5) eluiert, das Eluat i. Vak. unter Stickstoff eingedampft und der Rückstand (52 mg) in Benzol aufgenommen und nochmals an Kieselgel adsorbiert. Beim Nachwaschen mit Benzol/Aceton (99:1) blieben braune Verunreinigungen an der Säule haften, während die gelbe Zone langsam durch die Säule wanderte. Ihr gelbes, intensiv grün fluoreszierendes Eluat wurde unter Stickstoff auf wenige ccm eingengt, mit 0.5 ccm Aceton versetzt und mit Cyclohexan angespritzt. Nach mehrtägigem Aufbewahren im Kühlschrank hatten sich 33 mg *XXVIIIb* kristallin abgeschieden, die nochmals wie beschrieben chromatographiert und umkristallisiert wurden. Ausb. 26 mg *XXVIIIb* (6% d. Th.) in gelben Nadeln vom Schmp. 236–238° (Zers.).

$C_{22}H_{20}ClNO_6$ (429.9) Ber. C 61.32 H 4.69 N 3.27 Gef. C 61.44 H 4.83 N 3.41

UV-Absorption: λ_{max} 384–386 m μ (ϵ = 26600), 336 m μ (ϵ = 16800), 274 m μ (ϵ = 19300), 230 m μ (ϵ = 27600).

(\pm)-Desdimethylamino-12a-desoxy-anhydro-aureomycin (*IIIa*): 47 mg *XXVIIIb* wurden in 30 ccm Eisessig und 15 ccm konz. Salzsäure heiß gelöst und unter Stickstoff auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Nach kurzer Zeit begann die Abscheidung von feinkristallinem *IIIa*, die durch 60 Min. langes Erwärmen vervollständigt wurde. *IIIa* wurde noch heiß abgesaugt, mit Äthanol und Äther gewaschen und in viel siedendem Chloroform gelöst. Durch Einengen der Lösung erhielt man 36 mg (81% d. Th.) orangefarbenes *IIIa*, das sich beim Erhitzen oberhalb von 250° langsam zersetzt, ohne deutlich zu schmelzen. Zur Analyse wurde i. Hochvak. 6 Stdn. bei 140° getrocknet.

$C_{20}H_{16}ClNO_6$ (401.8) Ber. C 59.78 H 4.01 Gef. C 59.77 H 4.22

UV-Absorption (in Eisessig): λ_{max} 448–450 m μ (ϵ = 16700), 389–390 m μ (ϵ = 10700), 338 m μ (ϵ = 8300), 274 m μ (ϵ = 28900).

(\pm)-Desdimethylamino-12a-desoxy-anhydro-tetracyclin-dimethyläther (*XXVIIIb*, H statt Cl): Eine Lösung von 50 mg *XXVIIIb* in 50 ccm Methanol schüttelte man mit 800 mg Palladium/Bariumsulfat³⁶⁾ unter Wasserstoff, bis nach Aufnahme von 1 Äquiv. der Wasserstoffverbrauch aufhörte. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde in Wasser gegossen, mit Chloroform extrahiert, der Extrakt mehrfach mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Dabei schied sich 26 mg (67% d. Th.) *XXVIIIb*, H statt Cl, vom Schmp. 216–218° ab.

$C_{22}H_{21}NO_6$ (395.4) Ber. C 66.82 H 5.35 Cl 0.00 Gef. C 66.97 H 5.55 Cl 0.04

UV-Absorption: λ_{max} 386–390 m μ (ϵ = 29000), 322 m μ (ϵ = 12500), 248 m μ (ϵ = 24500), 223 m μ .

(\pm)-Desdimethylamino-12a-desoxy-anhydro-tetracyclin (*IIIb*): Die in gleicher Weise, wie bei der Darstellung von *IIIa* beschrieben, durchgeführte Entmethylierung von 51 mg des obigen Dimethyläthers (*XXVIIIb*, H statt Cl) lieferte 37 mg *IIIb*, das, unter Stickstoff in 1 l Chloroform gelöst, durch Einengen der Chloroformlösung auf 50 ccm wieder auskristallisierte. Nach Absaugen und Waschen mit Chloroform erhielt man 32 mg *IIIb* (68% d. Th.) in orangefarbenen Kristallen, die sich oberhalb von 230° zersetzten, ohne deutlich zu schmelzen.

$C_{20}H_{17}NO_6$ (367.4) Ber. C 65.39 H 4.67 Gef. C 65.52 H 4.88

1-Oxo-2-acetyl-3-carbomethoxymethyl-5-chlor-8,9-dimethoxy-10-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-anthracen (XXIX): Die Lösung von 4 g des *Methylesters XXVb* in 10 ccm Benzol und 250 ccm absol. Äther versetzte man unter peinlichem Ausschluß von Luftsauerstoff mit 3 ccm Na-Dispersion (Degussa), rührte nach Zusatz von 0.01 ccm Äthanol 10 Min. bei Raumtemperatur, versetzte mit 3 ccm *Essigester* und kochte 5 Stdn. unter Rückfluß. Nach Zusatz von 1 ccm Eisessig und 50 ccm verd. Salzsäure wurde die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter Stickstoff i. Vak. eingedampft. Den öligen Rückstand nahm man in Benzol auf und adsorbierte ihn an Kieselgel (mit $m_{/10}$ KH_2PO_4 vorbehandelt und das lufttrockne Material 140 Min. auf 140° erwärmt). Beim Nachwaschen mit Benzol wanderte eine Ausgangsmaterial enthaltende Zone schnell durch die Säule (574 mg *XXVb*). Ihr folgte eine orangefarbene Zone, deren Eluat beim Eindampfen unter Stickstoff i. Vak. 3.26 g eines orangefarbenen Öls lieferte, das beim Verreiben mit Äther kristallisierte und 3.08 g *XXX* vom Schmp. $111-112^\circ$ lieferte. Mit Chloroform konnte schließlich noch eine weitere orangefarbene Zone eluiert werden, die 112 mg *XXX* enthielt.

$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClO}_6$ (418.9) Ber. C 63.08 H 5.53 Gef. C 63.21 H 5.43

UV-Absorption: λ_{max} 431 μm ($\epsilon = 13400$), 332 μm ($\epsilon = 14300$), 272 μm ($\epsilon = 21200$), 226 μm ($\epsilon = 25100$).

(\pm)-*Desdimethylamino-12a-desoxy-descarboxamido-unhydro-aureomycin-dimethyläther (XXX)*: a) Aus *XXIX*: Eine Lösung von 1 g *XXIX* in 50 ccm 5-proz. methanolischer Natriummethylatlösung wurde 24 Stdn. bei Raumtemperatur unter Stickstoff aufbewahrt und mit verd. Salzsäure angesäuert. Das Reaktionsprodukt extrahierte man mit Chloroform und destillierte das Lösungsmittel nach Waschen mit Wasser und Trocknen über Natriumsulfat ab. Den Rückstand nahm man in Benzol/Chloroform (1:1) auf und filtrierte die Lösung über Kieselgel (wie im vorhergehenden Versuch beschrieben, vorbehandelt). Das Filtrat wurde i. Vak. unter Stickstoff eingedampft und der Rückstand aus Chloroform/Petroläther kristallisiert. Ausb. 797 mg *XXX* (86% d. Th.) in orangefarbenen Kristallen vom Schmp. 216 bis 218° .

b) Aus *XXVb*: Eine Lösung von 400 mg *XXVb* in 20 ccm absol. Benzol versetzte man unter reinstem Stickstoff mit 0.5 ccm Natriumhydrid- oder Natriumamid-Dispersion (Degussa), rührte 30 Min. bei Raumtemperatur, gab 0.5 ccm *Essigester* zu und kochte 5 Stdn. unter Rückfluß. Überschüss. Kondensationsmittel wurde unter Ausschluß von Luftsauerstoff mit Eisessig/Methanol (1:1) zersetzt und das Reaktionsprodukt, wie bereits beschrieben, aufgearbeitet. Ausb. 140 mg *XXX* (29% d. Th.) vom Schmp. $216-218^\circ$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClO}_5$ (386.8) Ber. C 65.20 H 4.95 Gef. C 65.03 H 4.96

UV-Absorption: λ_{max} 450 μm ($\epsilon = 28400$), 385 μm ($\epsilon = 13000$), 367 μm ($\epsilon = 8900$), 340 μm ($\epsilon = 7800$), 274 μm ($\epsilon = 24300$), 257 μm ($\epsilon = 21500$), 228 μm ($\epsilon = 24800$).