

ADOLF SIEGLITZ †, PETER BÖHME und CHRISTOS JORDANIDES

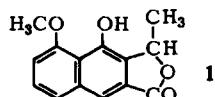
Eine neue Synthese des (±)-Eleutherols

Aus dem Institut für Chemische Technologie der Farbstoffe und Kunststoffe
der Technischen Hochschule München

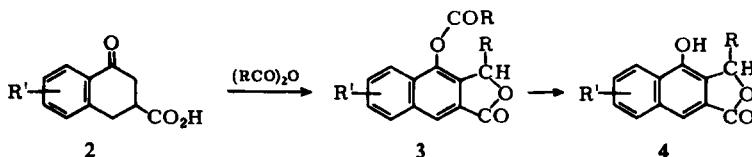
(Eingegangen am 28. Mai 1965)

Ausgehend von 2-Chlor-5-methoxy-toluol erhält man über fünf Stufen 1-Hydroxy-8-methoxy-2-[α -hydroxy-äthyl]-naphthalin-carbonsäure-(3)-lacton. Dieses Produkt zeigt das gleiche IR-Spektrum wie das aus den Knollen von *Eleutherine bulbosa* gewonnene (+)-Eleutherol und ist mit synthetischem (±)-Eleutherol identisch.

Vor einiger Zeit berichteten *Schmid, Meijer und Ebnöther*¹⁾ über die Isolierung des Eleutherols (1) aus der tropischen Pflanze *Eleutherine bulbosa*. Weitere Arbeiten^{2,3)} gaben durch Abbaureaktion und Synthese Aufklärung über Konstitution und chemisches Verhalten dieser chemotherapeutisch interessanten Verbindung.



Nach neueren Arbeiten von *Sieglitz et al.*^{4,5)} bietet sich zur Synthese des (±)-Eleutherols ein neuer, vereinfachter Weg. Nach diesen Arbeiten reagieren 1-Oxo-tetralin-carbonsäuren-(3) (2) mit Anhydriden aliphatischer, aromatischer und heterocyclischer Carbonsäuren und Kondensationsmitteln zu Acyloxyphthaliden (3), die sich zu den freien Hydroxyphthaliden (4) verseifen lassen.



Es war nun naheliegend, die zur Darstellung des Eleutherols nach dieser Reaktion als Ausgangsmaterial notwendige 8-Methoxy-tetralon-carbonsäure-(3) durch Cyclisierung von *m*-Methoxy-benzylbernsteinsäure zu gewinnen. Diese Ringschlußreaktion lieferte jedoch einheitlich 6-Methoxy-tetralon-carbonsäure-(3)⁶⁾. Ähnliche

1) *H. Schmid, Th. M. Meijer und A. Ebnöther*, Helv. chim. Acta 33, 595 (1950).

2) *H. Schmid, A. Ebnöther und M. Bürger*, Helv. chim. Acta 33, 609 (1950).

3) *R. G. Haber, A. Ebnöther und H. Schmid*, Helv. chim. Acta 39, 1529 (1956).

4) *A. Sieglitz*, Angew. Chem. 76, 384 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 390 (1964).

5) *A. Sieglitz, W. Müller und K. Pomper*, Liebigs Ann. Chem. 682, 159 (1965).

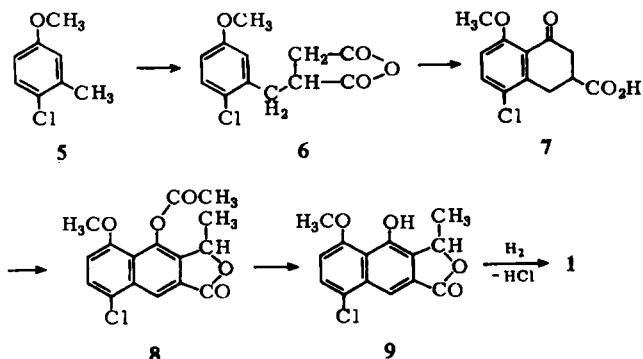
6) *Ch. Jordanides*, Dissertat. Techn. Hochschule München 1965.

Ergebnisse wurden bereits früher bei der Cyclisierung von γ -[*m*-Methoxy-phenyl]-buttersäure erzielt⁷⁾ und auch von Schmid und Mitarbb.³⁾ angenommen. Nach diesen Erfahrungen sollte nun die *p*-Stellung zur Methoxy-Gruppe durch einen zweiten, später leicht zu entfernenden Substituenten besetzt sein, damit bei der Cyclisierung notgedrungen die nichtbegünstigte *o*-Stellung zur Methoxy-Gruppe angegriffen würde.

Entsprechend diesen Überlegungen setzten wir das technisch zugängliche 2-Chlor-5-methoxy-toluol (5) mit Maleinsäureanhydrid unter Zusatz von Di-tert.-butylperoxyd um. Das dabei in 50-proz. Ausbeute entstehende 2-Chlor-5-methoxy-benzyl-bernsteinsäureanhydrid (6) ergab bei Ringschluß nach Friedel-Crafts mit AlCl_3 die Tetralon-carbonsäure 7. Die bei der Ringschlußreaktion erhaltene geringe Ausbeute von ca. 30% an 7 könnte an der bereits erwähnten geringen Tendenz liegen, den Ring zur *o*-Stellung der Methoxygruppe zu schließen, läßt sich aber durch Variation der Versuchsbedingungen zweifellos noch verbessern.

7 ergab bei Umsetzung mit Acetanhydrid und wasserfreiem Natriumacetat 5-Chlor-8-methoxy-1-acetoxy-2-[α -hydroxy-äthyl]-naphthalin-carbonsäure-(3)-lacton (8), dessen saure Hydrolyse zum freien Naphthol 9 führte.

In Anlehnung an Kämmerer, Horner und Beck⁸⁾ ließ sich durch Hydrierung von 9 an Raney-Nickel in alkalisch-methanolischem Medium das Chlor reduktiv entfernen zu 1. Das Produkt stimmt mit dem von Schmid et al.³⁾ dargestellten (\pm)-Eleutherol in Analyse, Schmelzpunkt, IR-Spektrum und chemischem Verhalten (d. h. Spaltbarkeit in Eleutherolsäure) überein.



Anders katalysierte Hydrierungsmethoden zum Austausch von Halogen gegen Wasserstoff dürften bei der vorliegenden Verbindung 9 nicht zum Erfolg führen, da verwandte Verbindungen, z. B. bei Anwendung von Platinoxyd²⁾ oder Palladium^{5,9)}, in essigsaurer Lösung unter Zerstörung der Methoxygruppe und eventueller Hydrie-

⁷⁾ W. E. Bachmann und D. G. Thomas, J. Amer. chem. Soc. **64**, 94 (1942).

⁸⁾ H. Kämmerer, L. Horner und H. Beck, Chem. Ber. **91**, 1377 (1958).

⁹⁾ G. N. Walker, J. Amer. chem. Soc. **78**, 2316 (1956).

rung des lactonfreien Ringes oder bei Anwendung von Lithiumaluminiumhydrid¹⁰⁾ unter Zerstörung des Lactonringes reagieren.

Wir danken den *Farbwerken Hoechst AG* für die Überlassung von Chemikalien.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

2-Chlor-5-methoxy-benzylbernsteinsäureanhydrid (6): Eine Lösung von 34.8 g *Maleinsäureanhydrid* und 3 g Di-tert.-butylperoxyd in 280 g 2-Chlor-5-methoxy-toluol (5) wird innerhalb von 5 Stdn. bei 225° unter Röhren in Stickstoffatmosphäre zu 280 g 5 getropft. Nach weiteren 15 Stdn. bei gleicher Temperatur werden überschüss. Maleinsäureanhydrid und 5 i. Wasserstrahlvak. abdestilliert. Anschließend wird der dunkle, zähflüssige Rückstand aus dem Metallbad bei 2 Torr destilliert; dabei geht 6 zwischen 200 und 210° als hellgelbes, zähflüssiges Öl (45.4 g = 50%) über.

Um Substanzverluste zu vermeiden, und wegen der geringen Kristallisationstendenz wurde auf die Isolierung des analysenreinen Anhydrids bzw. der entsprechenden Säure verzichtet.

5-Chlor-8-methoxy-3-oxo-tetralin-carbonsäure-(3) (7): Eine Lösung von 43.1 g 6 in 150 ccm Nitrobenzol wird unter Röhren und Eiskühlung innerhalb einer Stde. zu einer Lösung von 50 g wasserfreiem *Aluminiumchlorid* in 150 ccm Nitrobenzol getropft. Nach 15 Stdn. wird die rotbraune Lösung mit Eis und konz. Salzsäure zersetzt, sodann mit Wasserdampf destilliert. Nach dem Erkalten und Dekantieren des Wassers wird der schmierige, braune Kolbenrückstand mit ca. 40 ccm Äthanol digeriert, der hellgraue Niederschlag abgesaugt, getrocknet (12.3 g = 28.6%) und mehrmals aus 50-proz. Essigsäure umkristallisiert. Farblose Spieße vom Schmp. 220°.

$C_{12}H_{11}ClO_4$ (254.7) Ber. C 56.59 H 4.35 Cl 13.92 Gef. C 56.68 H 4.23 Cl 13.56

Methylester: Der wie üblich (Methanol/H₂SO₄) dargestellte Ester bildet aus verd. Methanol farblose Nadeln vom Schmp. 138°.

$C_{13}H_{13}ClO_4$ (268.7) Ber. C 58.11 H 4.88 Cl 13.20 Gef. C 58.22 H 4.98 Cl 13.44

5-Chlor-8-methoxy-1-acetoxy-2-[α -hydroxy-äthyl]-naphthalin-carbonsäure-(3)-lacton (8): 2.54 g 7 werden mit 1.5 g wasserfreiem *Natriumacetat* und 30 ccm *Acetanhydrid* 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird die heiße Lösung unter Röhren in 100 ccm Wasser gegossen, bis zur Verseifung des überschüss. Anhydrids gerührt, die hellbraune Substanz abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet (3.0 g = 97%). Mehrmaliges Umkristallieren aus Methanol/Tierkohle gibt blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 191°.

$C_{16}H_{13}ClO_5$ (320.7) Ber. C 59.92 H 4.09 Cl 11.06 Gef. C 60.10 H 4.22 Cl 11.21

5-Chlor-1-hydroxy-8-methoxy-2-[α -hydroxy-äthyl]-naphthalin-carbonsäure-(3)-lacton (9): Zu einer siedenden Lösung von 9.5 g 8 in 150 ccm Eisessig läßt man innerhalb von 30 Min. 50 ccm 50-proz. *Schwefelsäure* tropfen und kocht eine weitere Stunde. Aus der erkaltenen Lösung erhält man 4.3 g, durch Laugenaufarbeitung weitere 3.45 g (insgesamt 7.75 g = 94%) 9. Nach mehrmaligem Umlösen aus 90-proz. Essigsäure kristallisiert 9 in farblosen, verfilzten Nadelchen vom Schmp. 215°.

$C_{14}H_{11}ClO_4$ (278.7) Ber. C 60.33 H 3.98 Cl 12.72 Gef. C 60.22 H 4.17 Cl 12.76

1-Hydroxy-8-methoxy-2-[α -hydroxy-äthyl]-naphthalin-carbonsäure-(3)-lacton (1) ((\pm)-*Eleutherol*): Zu einer Lösung von 4.06 g 9 in 59 ccm 0.5n methanol. KOH wird unter Luftausschluß eine Suspension von 5.5 g methanolfeuchtem Raney-Nickel in 30 ccm Methanol

¹⁰⁾ R. G. Haber, Z. Nikuni, H. Schmid und K. Yagi, *Helv. chim. Acta* 39, 1654 (1956).

gegeben. Danach wird das Reaktionsgefäß (Schüttelbirne) mehrmals abwechselnd mit Wasserstoff gespült und evakuiert, sodann bis zur beendeten Wasserstoff-Aufnahme bei Raumtemperatur hydriert; unverändertes Nickel saugt man ab, wäscht mit etwas Methanol und säuert das Filtrat mit konz. Salzsäure an.

Der Niederschlag wird abgesaugt, getrocknet (2.7 g) und zusammen mit weiteren 0.2 g Laugenprodukt (insgesamt 2.9 g = 81 %) mehrmals aus der 30fachen Menge Äthanol umkristallisiert. Farblose Spieße vom Schmp. 180–181.5° (Lit.³): 179–180°.

$C_{14}H_{12}O_4$ (244.2) Ber. C 68.85 H 4.95 Gef. C 68.70 H 5.01

[250/65]