

Carbenliganden als Anthracyclinon-Synthone, 6¹⁾

Chelat-Carben-Komplexe als Schlüsselreagentien bei Synthesen in der Daunomycinon-Reihe: Regiospezifische Anellierung von Arylcarbenliganden als Strategie zum Aufbau von B- und C-Ring

Karl Heinz Dötz*^{*)} und Michael Popall

Anorganisch-chemisches Institut der Technischen Universität München,
Lichtenbergstraße 4, D-8046 Garching, und
Fachbereich Chemie der Universität Marburg,
Hans-Meerwein-Straße, D-3550 Marburg

Eingegangen am 1. Oktober 1987

Tetracarbonyl-Chelat-Carben-Komplexe des Chroms **4**, **5** und **18** reagieren mit terminalen Alkinen unter regiospezifischer Anellierung der Carbenliganden zu Schlüsselprodukten der Anthracyclinon-Synthese. Aus 3-(Methoxycarbonyl)-5-hexinsäureester **1** und den Naphthylcarben-Komplexen **4/5** wird der B-Ring des Daunomycins aufgebaut. Das Metall wird aus den Anthracenol-Komplexen **6/7** unter CO-Druck als Hexacarbonylchrom zurückgewonnen. Konventionelle Schritte führen zum Tetracyclus **14/15**, der als Vorstufe des Daunomycinons **C** und dessen 4-Desmethoxy-Analogon dient. Die Anellierung des Anisyl-Komplexes **18** durch die Propargylcyclohexandione **16/17** liefert unter Aufbau des C-Rings nach Rückgewinnung des Metalls die Naphthol-Derivate **21/22**. Schlüsselschritte zum tetracyclischen Diketon **25**, einer bekannten Vorstufe des 11-Deoxydaunomycinons **E**, sind die Kettenverlängerung des Ketons **23** mit Isocyanomethyl-*p*-tolylsulfon zur Carbonsäure **24** und deren Cyclisierung mit TFA/TFAA.

Carbene Ligands as Anthracyclinone Synthons, 6¹⁾. — Metal Carbene Chelates as Key Reagents in Syntheses of the Daunomycinone Series: Regiospecific Annulation of Arylcarbene Ligands as a Strategy towards the Synthesis of Rings B and C

Reaction of tetracarbonyl carbene chelates of chromium **4**, **5**, and **18** with terminal alkynes leads to regiospecific annulation of the carbene ligands to give key intermediates in anthracyclinone synthesis. The B-ring of daunomycinone is formed by reaction of 3-(methoxycarbonyl)-5-hexynoate **1** with the naphthylcarbene complexes **4/5**. The metal is recycled as hexacarbonylchromium by decomplexation of the anthracenol complexes **6/7** under CO pressure. Conventional steps lead to the tetracyclic systems **14/15** which serve as precursors to daunomycinone **C** and its 4-desmethoxy analogue. The synthesis of ring C involves the annulation of the anisyl complex **18** by the propargylcyclohexanediones **16/17**, and — after cleavage of the metal — leads to the naphthol derivatives **21/22**. The functionalization of the ketone **23** to give the acid **24** via isocyanomethyl *p*-tolyl sulfone and the cyclization using TFA/TFAA are key steps towards the tetracyclic diketone **25** which is a well-known precursor of 11-deoxydaunomycinone **E**.

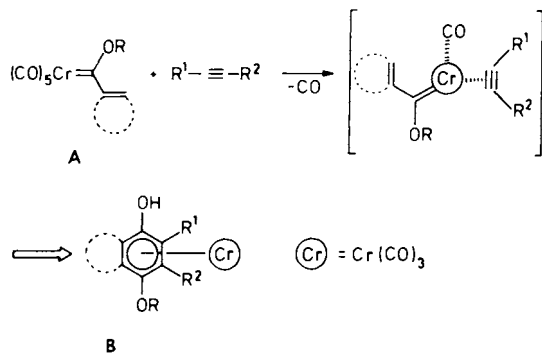
Der Einsatz von Übergangsmetallen in der organischen Synthese hat sich vielfach als leistungsstarke Methode erwiesen, um die Regio-, Stereo- und Enantioselektivität einer C—C-Verknüpfung zu verbessern²⁾. Wir ziehen zur Knüpfung einer C—C-Bindung ein niedervalentes Übergangsmetall als Templatzentrum heran, an dem C₁- und C₂-Bau-

steine koordiniert und anschließend cocyclisiert werden können. In diesem Zusammenhang untersuchten wir seit einiger Zeit Reaktionen von Chrom-Carbonyl-Carben-Komplexen mit Alkinen. Dabei kann durch Anellierung eines Arylcarben- oder Vinylcarbenliganden unter Einbeziehung des Alkins und eines Carbonylliganden ein aromatischer Sechsering aufgebaut werden³⁾.

Dieses Prinzip wurde in der Naturstoffsynthese zur direkten Einführung von funktionalisierten Hydrochinon-Strukturen, etwa in der Vitamin-^{4,5)} und in der Antibiotika-Reihe⁶⁾, ausgenutzt. Wir haben nun unsere Arbeiten auf Anthracyclinone ausgedehnt, die als Aglykon-Komponenten der antitumor-aktiven Anthracycline Gegenstand vielfältiger Synthesebemühungen sind⁷⁾.

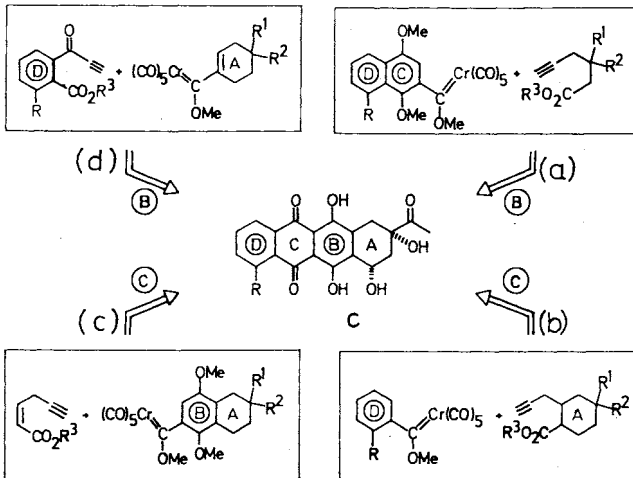
Synthesestrategie

Unter den Anthracyclinen hat bisher Daunomycinon (**C**) die größte Bedeutung erlangt. Es enthält ein tetracyclisches Grundgerüst, dessen zentrale Ringe B und C eine Hydrochinon- bzw. Chinon-Struktur aufweisen. Da Hydrochinon-Komplexe des Typs **B** sowohl durch eine direkte Oxi-



*¹⁾ Neue Anschrift: Fachbereich Chemie der Universität Marburg,
Hans-Meerwein-Straße, D-3550 Marburg.

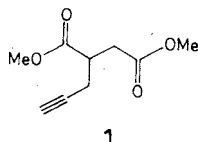
dition als auch durch eine sukzessive Ligandensubstitution und Oxidation in die entsprechenden Chinone übergeführt werden können^{4,8}, sollten die Ringe B und C grundsätzlich nach vier verschiedenen Varianten in *einem* Cyclisierungsschritt zugänglich sein. Gemeinsames Merkmal dieser Varianten ist, daß sie jeweils auf der Anellierung eines ungesättigten Carbenliganden durch einen Alkin- und einen Kohlenmonoxidbaustein beruhen. Wir berichten hier über die Routen (a) und (b), die — ausgehend von einfach zugänglichen Alkinen — zum Aufbau des Rings B bzw. C führen. Ergänzend wurde bereits eine Variante in Anlehnung an Weg (d) beschrieben⁹.



Synthese des B-Rings

Alkin-Baustein

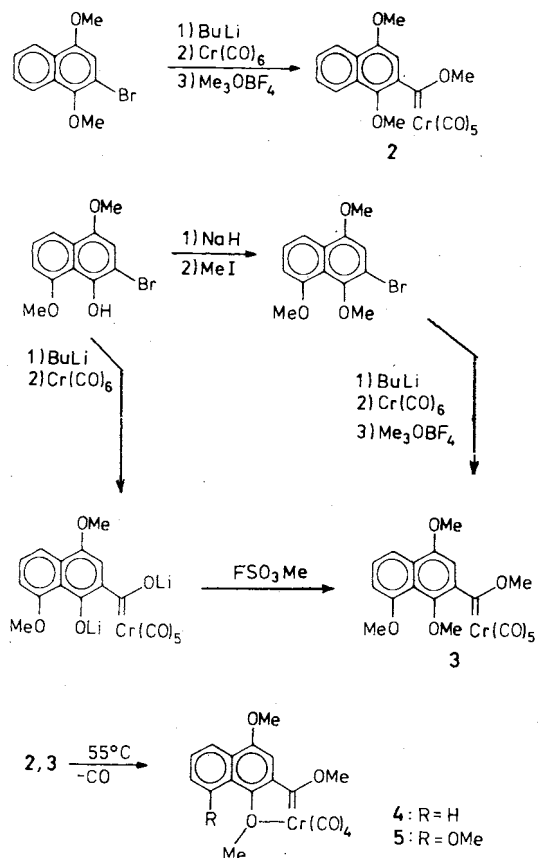
Als Alkinbaustein für die Anellierung des 2-Naphthylcarbenliganden wählten wir den Hexinsäureester **1**, der in einfachen Schritten aus Malonsäure-dimethylester oder Acetessigsäure-methylester zugänglich ist¹⁰.



Carbenkomplex-Baustein

Als Carbensynthone dienen die 2-Naphthylcarben-Komplexe **2** und **3**. Dabei ist jeweils der Methoxy-Substituent in 1-Stellung in zweierlei Hinsicht von Bedeutung. Zum einen wird die Regiochemie der Carbenanellierung, die beim unsubstituierten 2-Naphthylcarben-Komplex zur Bildung des Phenanthrengerüstes führt¹¹, durch die Blockierung der 1-Ringposition in die gewünschte Anthracenreihe gelenkt. Darüber hinaus ermöglicht die Methoxygruppe unter intramolekularer Substitution eines *cis*-ständigen CO-Liganden die Ausbildung eines Carben-Chelattrings. Die als Vorläufer benötigten Pentacarbonyl-Carben-Komplexe werden durch Addition des Lithioaromaten an Hexacarbonylchrom und nachfolgende Alkylierung mit Trimethyloxonium-tetrafluoroborat erhalten¹². Während 2-Lithio-1,4-dimethoxynaph-

thalin durch Halogen-Metall-Austausch über das Bromid aus handelsüblichen Edukten einfach zugänglich ist, muß man bei der Darstellung der entsprechenden 1,4,8-Trimethoxy-Verbindung auf 1,5-Dihydroxynaphthalin zurückgreifen, das in einer 7-stufigen Reaktionsfolge in den Carbenkomplex **3** übergeführt wird. Dabei sind — ausgehend von dem in dieser Sequenz enthaltenen 2-Brom-4,8-dimethoxy-1-naphthol — zwei parallele Wege möglich: Zum einen kann man mit zwei Äquivalenten Butyllithium sowohl den Aromaten als auch die Naphthol-Funktion metallieren und erhält nach Addition an Hexacarbonylchrom das *O*-lithierte Acylchromat, das sich mit Fluorsulfonsäure-methylester zu **3** alkylieren läßt. Andererseits gelangt man zum Carbenkomplex in besserer Ausbeute, wenn das Bromnaphthol zuerst mit Natriumhydrid/Methyliodid methyliert und anschließend nach Halogen/Metall-Austausch an das Metallcarbonyl addiert wird.



Die Pentacarbonyl-Komplexe **2** und **3** werden bei leichtem Erwärmen zu den Chelat-Verbindungen **4** und **5** decarbonyliert. Die Reaktion läßt sich gut IR- oder NMR-spektroskopisch verfolgen; so wird die Chelatisierung durch eine typische Tieffeldverschiebung in den ¹H- (≈ 1 ppm) und in den ¹³C-NMR-Spektren (≈ 12 ppm) angezeigt, die den Oniumcharakter des Metall-kordinierten Sauerstoffatoms widerspiegelt. Die Chrom-Sauerstoff-Bindung in diesen Metallacyklen ist sehr lang; bei den bisher röntgenographisch untersuchten Vertretern dieses Typs¹³ ist sie mit 2.173(2)–2.226(2) Å deutlich länger als in Pentacarbonyl(tetrahydrofuran)chrom [2.123(3)]¹⁴, das üblicherweise als Quelle für

koordinativ ungesättigte Chromcarbonyl-Fragmente herangezogen wird. Somit ist auch bei **4** und **5** eine leichte Öffnung des Metallacyclus unter milden Bedingungen zu erwarten, die die Koordination der Alkin Komponente ermöglicht. Im Gegensatz zu Pentacarbonyl-Carben-Komplexen des Typs A, bei deren Reaktion mit Alkinen sich die primäre Decarbonylierung als geschwindigkeitsbestimmender Schritt der Carben-Anellierung zu **B** erwiesen hat¹⁵⁾, ist bei den Chelat-Carben-Komplexen **4** und **5** dieser Schritt von der eigentlichen Cycloaddition zum Aromatengerüst abgekoppelt.

Cycloaddition und Dekomplexierung

Die Chelat-Carben-Komplexe **4** und **5** reagieren mit 3-(Methoxycarbonyl)-5-hexinsäure-methylester (**1**) beim Erwärmen auf 55°C in *tert*-Butylmethylether zu den Anthracen-Tricarbonylchrom-Komplexen **6** und **7**. Die Alkinseitenkette wird dabei regiospezifisch in Nachbarschaft zur Phenolfunktion eingebaut¹⁶⁾. Die Produkte lassen sich an Kieselgel nur unter teilweiser Zersetzung chromatographieren; sie können aber aufgrund ihrer geringen Löslichkeit bei einer knapp bemessenen Lösungsmittelmenge auf einfache Weise praktisch quantitativ abgetrennt und nach Umfällen aus Methylenechlorid/Pentan analysenrein erhalten werden.

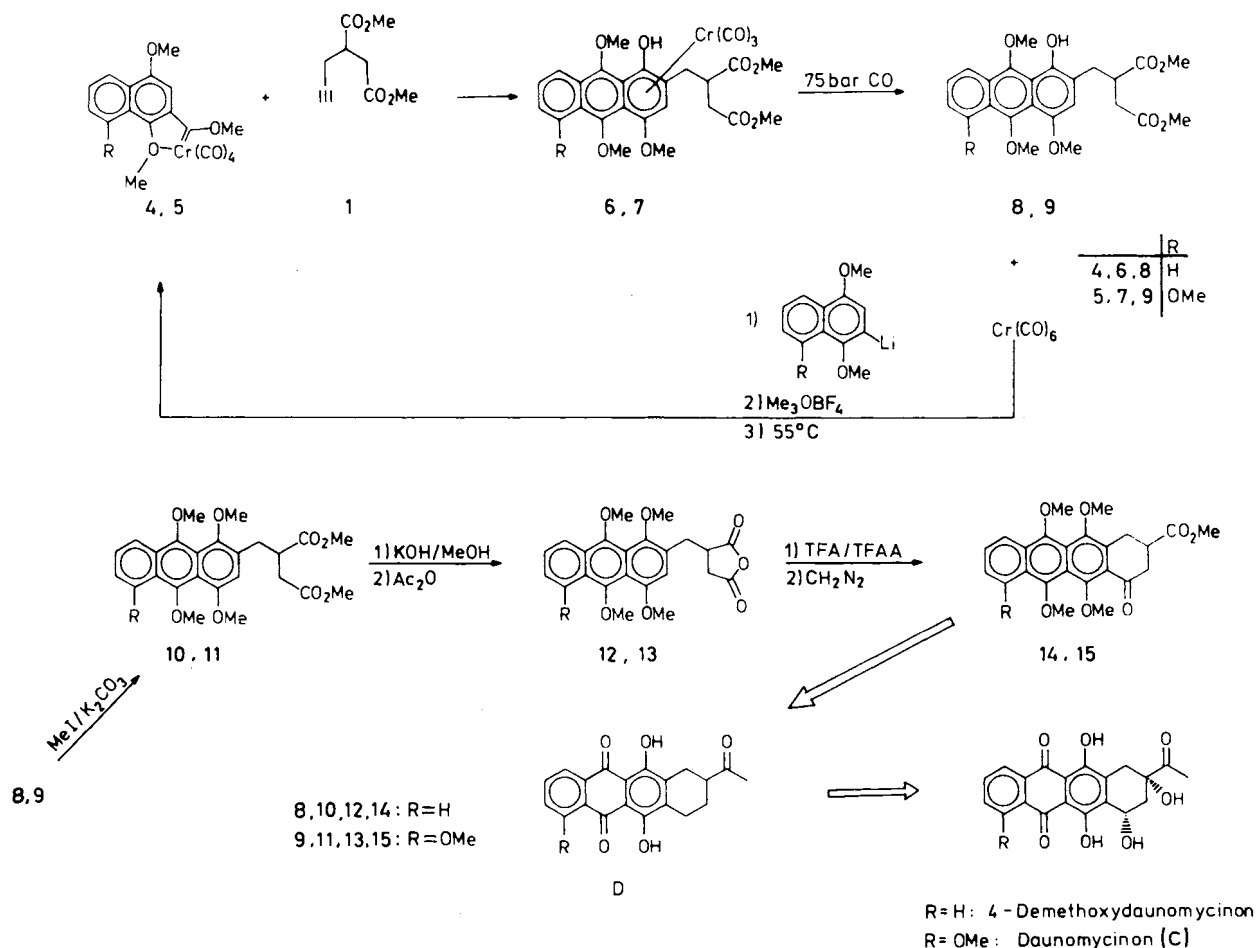
Zur Abspaltung des Metallcarbonylrestes erwärmt man Lösungen von **6** und **7** in Methylenechlorid unter CO-Druck

in einem Autoklaven auf 70°C. Anschließend wird bei -50°C das entstandene Hexacarbonylchrom abfiltriert und zur Synthese der Carbenkomplexe zurückgewonnen. Die metallfreien Anthracenol-Derivate **8** und **9** fallen nach Chromatographie bzw. Umkristallisation aus Methylenechlorid/Pentan als gelbe Feststoffe an.

Cyclisierung zum Daunomycinon-Gerüst

Nach der Methylierung der Anthracenol-Derivate **8** und **9** mit K₂CO₃/MeI zu **10** und **11** werden die Diester alkalisch verseift und die gebildeten Säuren mit Acetanhydrid in die Anhydride **12** und **13** übergeführt. Der A-Ring wird schließlich in Anlehnung an bekannte Verfahren¹⁷⁻¹⁹⁾ in Trifluoressigsäure/Trifluoressigsäureanhydrid zu den Ketosäuren geschlossen, die mit Diazomethan zu **14** und **15** verestert werden.

Die weitere Route zu (±)-Daunomycinon ist bekannt. Nach Hauser²⁰⁾ wird zunächst die 7-Keto-Funktion mit NaBH₄ und Triethylsilan in zwei Stufen zur Methylene-gruppe reduziert und anschließend die Esterfunktion nach Hydrolyse und Behandlung mit Lithiumhydrid und Methylithium in die Acetylgruppe umgewandelt. Die Oxidation des C-Rings mit Ammoniumcennitrat und Pyridindicarbonsäure-*N*-oxid führt zum Naphthacendion **D**, dessen A-Ring nach Wong²¹⁾ und Sih²²⁾ durch sukzessive Enolacetylierung/Epoxidierung und Bromierung/Hydroxylierung

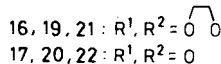
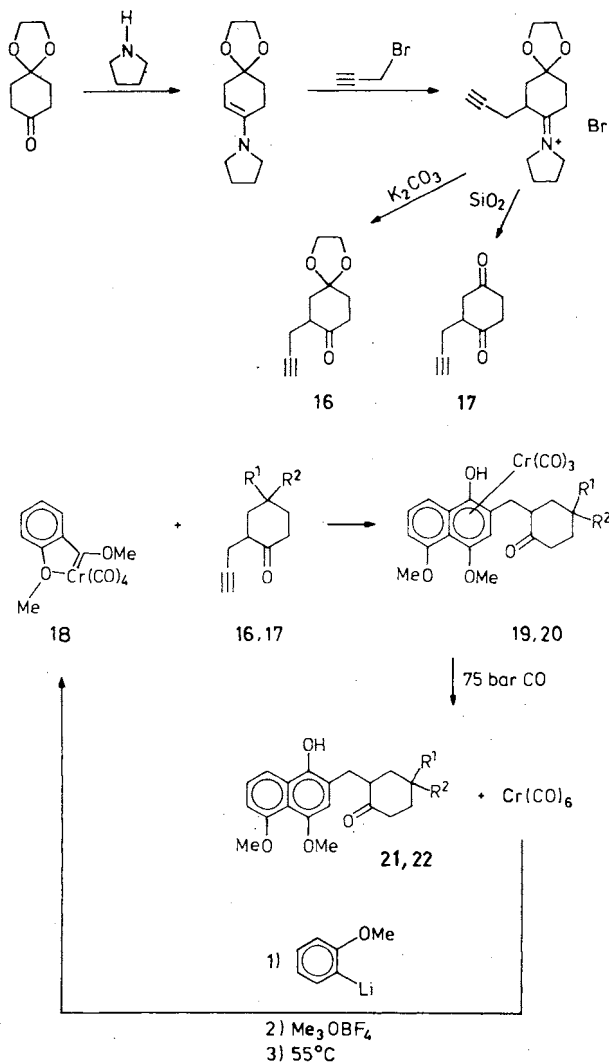


zung zur 7,9-*cis*-Diol-Struktur des (\pm)-Daunomycinons (C) funktionalisiert werden kann.

Synthese des C-Rings

Carben-Anellierung

Die Route (b) zum Aufbau des Rings C beruht auf der Anellierung eines Anisylcarbenliganden durch ein Alkin, in dem der Ring A bereits vorgebildet ist. Wir wählten als Alkin-Komponenten die 1,4-Cyclohexandion-Derivate **16** und **17**, die ausgehend von 1,4-Cyclohexandionmonoacetal, Pyrrolidin und Propargylbromid über eine gemeinsame Pyrrolidiniminiumbromid-Vorstufe durch Aufarbeitung im alkalischen bzw. sauren Medium zugänglich sind.

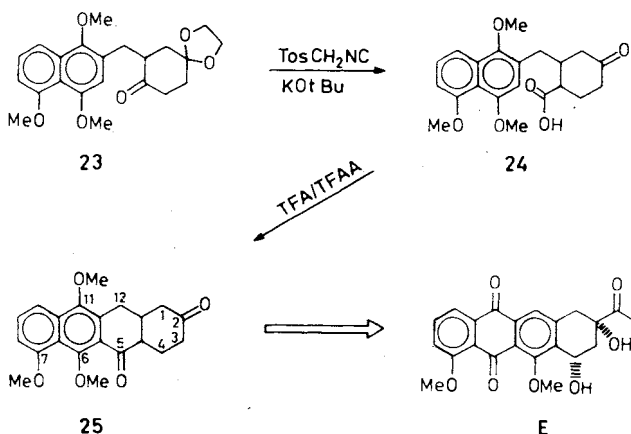


so daß bei der massenspektrometrischen Analyse nur die metallfreien Naphthole **21** und **22** nachgewiesen werden können. Im präparativen Maßstab erfolgt die Dekomplexierung bei 70°C unter einem CO-Druck von 75 bar quantitativ. Das dabei anfallende Hexacarbonylchrom kann mit 2-Lithioanisol und Trimethyloxonium-tetrafluoroborat über den primär gebildeten Pentacarbonyl-Carben-Komplex zu **18** recycliert werden. Die Naphthole **19**–**22** lassen sich nicht chromatographisch, wohl aber durch Umfällen aus Methylchlorid/Pentan reinigen.

Cyclisierung zum (\pm)-11-Deoxydaunomycinon-Gerüst

Schlüsselschritt der Cyclisierung von **21** unter Aufbau des Rings B ist die Einführung einer zusätzlichen C_1 -Funktion. Als Methode der Wahl hat sich die Schöllkopf-Variante²³ erwiesen, nach der Ketone mit α -metallierten (Isocyanmethyl)arylsulfonen zur nächsthöheren Carbonsäure verlängert werden können. So erhält man nach der Methylierung des Naphthols **21** zu **23** durch Zugabe von (Isocyanmethyl)-*p*-tolylsulfon in Gegenwart von Kalium-*tert*-butylat nach Ansäuern die Carbonsäure **24**, die in Trifluoressigsäure/Trifluoressigsäureanhydrid zum tetracyclischen Diketon **25** geschlossen wird¹⁹.

Dessen weitere Funktionalisierung zu (\pm)-11-Deoxydaunomycinon (**E**) wurde bereits von Sih¹⁸ und Johnson¹⁷ beschrieben. Danach wird die 2-Ketogruppe mit Ethynylmagnesiumbromid und Quecksilber(II)-acetat in eine geminale Acetyl-Acetat-Struktur übergeführt. Anschließend gelingt mit Selendioxid die oxidative Entmethylierung des Rings C zum Chinon, wobei gleichzeitig der B-Ring aromatisiert wird¹⁸. Zur Einführung der 7-Hydroxyfunktion hat sich die Bromierungs-Hydroxylierungsmethode bewährt²⁴.



Die Anellierung von Carbenliganden als Schlüsselreaktion in der Anthracyclinonsynthese eröffnet eine neue Strategie zur Darstellung dieser Verbindungsklasse. Charakteristische Merkmale dieser Route sind zum einen der in einem Schritt erfolgende Aufbau eines der beiden zentralen Ringe B oder C, zum anderen die regiospezifische Angliederung des D-Rings. Da die beiden hier beschriebenen Ringschlußvarianten direkt zu Verbindungen führen, die als Zwischenprodukte bei der Darstellung des (\pm)-Daunomycinons (C) und des (\pm)-11-Deoxydaunomycinons (E) genutzt werden,

ist die Carbenanellierung in formale Totalsynthesen dieser beiden Wirkstoffe integriert.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Alle Arbeiten wurden – soweit Metall-Komplexe vorlagen – unter Schutzgas (N_2 bzw. Ar) mit getrockneten, N_2 -gesättigten Lösungsmitteln und N_2 -beladenen Adsorbentien (Kieselgel 60, Fa. Merck) ausgeführt.

IR-Spektren: Perkin-Elmer 283b und 577; Nicolet 5 DX. – 1H - und ^{13}C -NMR-Spektren: JEOL PMX 60 und FX 270. – Massenspektren: Varian MAT 311 A.

Alkine

Die Darstellung von 3-(Methoxycarbonyl)-5-hexensäure-methylester (**1**) ist in Lit.¹⁰ beschrieben.

2-(2-Propinyl)-1,4-cyclohexandion-4-ethylenacetal (**16**) und 2-(2-Propinyl)-1,4-cyclohexandion (**17**): Zu einer Lösung von 3.12 g (20 mmol) 1,4-Cyclohexandion-monoethylenacetal in 60 ml Toluol tropft man 2.85 g (40 mmol) Pyrrolidin und erwärmt 5 h unter Rückfluß²⁹. Das entstehende Wasser wird an einem auf $-20^\circ C$ gehaltenen Intensivkühler ausgefroren. Nach Entfernen des Lösungsmittels und des überschüssigen Pyrrolidins i. Vak. bleibt 4-Pyrrolidino-3-cyclohexen-1-on-ethylenacetal als zähes rotes Öl zurück, das bei $-10^\circ C$ langsam mit 4.76 g (40 mmol) 2-Propinylbromid versetzt wird. Man läßt auf Raumtemp. kommen, fügt 25 ml Ethanol hinzu und erwärmt 18 h unter Rückfluß. Nach Entfernen des Ethanols und des Propinylbromid-Überschusses im Hochvak. fällt 1-[3-(2-Propinyl)spiro[cyclohexan-1,2'-[1,3]dioxolan-4-yliden]pyrrolidinium-bromid als glasartiger Feststoff an. Er wird in 50 ml einer 6proz. K_2CO_3/H_2O -Lösung suspendiert. Man erwärmt 4 h unter Rückfluß und extrahiert nach dem Abkühlen auf Raumtemp. die gelbbraune Emulsion mit Methylenchlorid (6 \times 25 ml). Man trocknet, filtriert über K_2CO_3 und erhält **16** nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. als gelbes Öl. Ausb. 2.41 g (62%, bez. auf 1,4-Cyclohexandion-monoethylenacetal). – IR (Film): 3287 cm^{-1} ($\equiv CH$), $2118\text{ (C}\equiv\text{C)}$, 1717 (C=O) . – 1H -NMR (CCl_4): $\delta = 3.99$ (4H, m, OCH_2), 2.81 (1H, m, CH), 2.15 – 2.69 (4H, m, $\equiv CCH_2$, CH_2 -6), 1.90 – 1.99 (4H, m, CH_2 -3,5), 1.94 (1H, t, $\equiv CH$, $^4J = 2.5\text{ Hz}$). – MS: $m/z = 194$ (M^+ , $C_{11}H_{14}O_3$).

Wird das Iminiumbromid in Wasser erhitzt, so erhält man nach Chromatographie an Kieselgel (Ether/Methylenchlorid 1:1) **17** als gelbes Öl. Ausb. 1.80 g (60%, bez. auf 1,4-Cyclohexandion-monoethylenacetal). – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 2.40$ – 2.87 (1H, m, CH), 2.75 (2H, m, CH_2 -3), 2.63 (4H, m, CH_2 -5,6), 2.53 (2H, m, $\equiv CCH_2$, $^4J = 2.5\text{ Hz}$), 1.93 (1H, t, $\equiv CH$, $^4J = 2.5\text{ Hz}$). – MS: $m/z = 150$ (M^+ , $C_9H_{10}O_2$).

Carbenkomplexe

Die Darstellung von **2**, **4** und **18** ist in Lit.¹² beschrieben. Das zur Synthese der Verbindungen **3** und **5** benötigte 2-Brom-1,4,8-trimethoxynaphthalin wurde in einer 6-stufigen Sequenz – ausgehend von handelsüblichem 1,5-Dihydroxynaphthalin – erhalten.

2-Brom-1,4,8-trimethoxynaphthalin: Eine Lösung von 160 g (1.00 mol) 1,5-Dihydroxynaphthalin in 1.2 l heißem Ethanol wird unter Argon mit 100 g (2.50 mol) Natriumhydroxid in 162 ml Wasser versetzt. Innerhalb von 2 h tropft man bei $40^\circ C$ 315.3 g (2.50 mol) Dimethylsulfat zu und erwärmt 2 h unter Rückfluß. Durch Zugabe von 28.4 g NaOH in 250 ml Wasser wird das überschüssige Dimethylsulfat in der Hitze zerstört. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. fällt man das Rohprodukt mit Wasser aus. Umkristallisation aus Ethanol liefert gelbe Nadeln von 1,5-Dimethoxy-

naphthalin. Ausb. 139.3 g (74%). – 1H -NMR (CD_3COCD_3): $\delta = 7.79$ (2H, d, 4-, 8-H), 7.40 (2H, dd, 3-, 7-H), 6.95 (2H, d, 2-, 6-H), 3.97 (6H, s, 1-, 5- OCH_3).

Zu einer Suspension von 37.6 g (0.20 mol) 1,5-Dimethoxynaphthalin in 23 ml Dimethylformamid und 40 ml Toluol tropft man bei $0^\circ C$ unter intensivem Rühren 38.5 g (0.25 mol) Phosphoroxychlorid und erwärmt noch 5 h unter Rückfluß. Die heiße Lösung wird in 800 ml 10proz. NaOH/Eis-Mischung gegossen. Extraktion mit Toluol (3 \times 200 ml) sowie Waschen mit 5proz. HCl, Wasser und NaCl-Lösung liefert 4,8-Dimethoxy-1-naphthaldehyd als hellgelben amorphen Feststoff. Ausb. 37.8 g (87%). – 1H -NMR (CD_3COCD_3): $\delta = 11.0$ (1H, s, CHO), 7.95 (1H, d, 5-H), 7.90 (1H, m, 2-H), 7.48 (1H, dd, 6-H), 7.23 (1H, m, 3-H), 7.05 (1H, d, 7-H), 4.08 (3H, s), 4.05 (3H, s) 4-, 8- OCH_3 .

Zu einer Lösung von 18.4 g (85.1 mmol) 4,8-Dimethoxy-1-naphthaldehyd in 900 ml Methylenchlorid gibt man innerhalb von 5 min portionsweise 34.6 g (170.2 mmol) 85proz. *m*-Chlorperbenzoesäure. Nach 5 h wird der Überschuss von MCPBA durch 10proz. $Na_2S_2O_3$ -Lösung zerstört. Extraktion mit Methylenchlorid sowie Waschen der Extrakte mit $NaHCO_3$ -, $Na_2S_2O_3$ - und NaCl-Lösung, Trocknen mit Na_2SO_4 und Filtrieren über Kieselgel ergibt 4,8-Dimethoxy-1-naphthylformiat als hellgelbes Kristallpulver. Ausb. 19.7 g (99%). – 1H -NMR (CD_3COCD_3): $\delta = 8.37$ (1H, s, OCHO), 7.88 (1H, d, 5-H), 7.45 (1H, dd, 6-H), 7.02 (1H, d, 7-H), 7.00 (2H, m, 2-, 3-H), 4.02 (3H, s), 3.92 (3H, s) 4-, 8- OCH_3 .

Eine Lösung von 19.4 g (84.4 mmol) 4,8-Dimethoxy-1-naphthylformiat in 600 ml THF/MeOH (1:1) wird bei $0^\circ C$ unter Argon mit 13.2 g KOH in 125 ml Methanol versetzt. Nach 50 min stellt man die Lösung mit 5proz. HCl auf pH 1 ein und gießt in 2 l Wasser. Extraktion mit Methylenchlorid, Waschen der Extrakte mit Wasser und NaCl-Lösung, Trocknen mit Na_2SO_4 und Filtrieren in Methylenchlorid über Kieselgel führen zu feinen gelben Kristallen von 4,8-Dimethoxy-1-naphthol. Ausb. 17.2 g (99%). – 1H -NMR (CD_3COCD_3): $\delta = 8.92$ (1H, s, OH), 7.82 (1H, d, 5-H), 7.38 (1H, dd, 6-H), 6.98 (1H, d, 7-H), 6.79 (2H, m, 2-, 3-H), 4.13 (3H, s), 3.92 (3H, s) 4-, 8- OCH_3 .

Zu einer Lösung von 17.2 g (84.2 mmol) 4,8-Dimethoxy-1-naphthol in 600 ml CCl_4 tropft man innerhalb von 40 min 13.5 g (84.5 mmol) Brom in 200 ml CCl_4 . Nach 3 h fügt man 900 ml 10proz. $Na_2S_2O_3$ -Lösung hinzu und rührt 20 min, ehe man die ockerfarbene Emulsion in 2.2 l 10proz. $Na_2S_2O_3$ -Lösung einbringt. Extraktion mit Methylenchlorid, Waschen der Extrakte mit Wasser und NaCl-Lösung, Trocknen mit Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels liefern 2-Brom-4,8-dimethoxy-1-naphthol in Form eines gelbbraunen Kristallpulvers. Ausb. 21.93 g (92%). – 1H -NMR (CD_3COCD_3): $\delta = 9.60$ (1H, s, OH), 7.79 (1H, dd, 5-H, $^3J = 7.8$, $^4J = 1.4\text{ Hz}$), 7.42 (1H, dd, 6-H, $^3J = 7.8\text{ Hz}$), 7.08 (1H, dd, 7-H, $^3J = 7.8$, $^4J = 1.4\text{ Hz}$), 7.02 (1H, s, 3-H), 4.15 (3H, s), 3.95 (3H, s) 4-, 8- OCH_3 .

2.83 g (10 mmol) 2-Brom-4,8-dimethoxy-1-naphthol werden unter Argon in 150 ml THF gelöst. Man versetzt tropfenweise mit 0.60 g (25 mmol) Natriumhydrid in 20 ml THF, gibt nach 1 h 7.1 g (50 mmol) Methyljodid zu und rührt 4 d. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. nimmt man mit 100 ml Ether auf und filtriert über Kieselgel. Chromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/Pentan (1:2 bis reines CH_2Cl_2) und nachfolgende Umkristallisation aus CH_2Cl_2 /Pentan (1:1) liefern blaßgelbe Nadeln von 2-Brom-1,4,8-trimethoxynaphthalin. Ausb. 1.55 g (52%). – 1H -NMR (CD_3COCD_3): $\delta = 7.82$ (1H, dd, 5-H, $^3J = 7.6$, $^4J = 1.4\text{ Hz}$), 7.45 (1H, dd, 6-H, $^3J = 7.6\text{ Hz}$), 7.08 (1H, dd, 7-H, $^3J = 7.6$, $^4J = 1.4\text{ Hz}$), 7.06 (1H, s, 3-H), 3.98 (6H, s), 3.78 (3H, s) 1-, 4-, 8- OCH_3 . – MS: 296 (M^+ , $C_{13}H_{13}BrO_3$, ^{79}Br).

Pentacarbonyl[methoxy(1,4,8-trimethoxy-2-naphthyl)carben]chrom (3): Zu einer Lösung von 2.97 g (10 mmol) 2-Brom-1,4,8-trimethoxynaphthalin in 20 ml Ether tropft man bei Raumtemp. innerhalb von 40 min 6.24 ml einer 15proz. Lösung von *n*-Butyllithium (10 mmol) in Hexan. Nach 2 h wird diese Lösung tropfenweise im Laufe von 30 min zu einer Suspension von 2.20 g (10 mmol) Hexacarbonylchrom in 50 ml Ether gegeben. Nach 2 h entfernt man das Lösungsmittel i. Vak.; der Rückstand wird mit Pentan gewaschen und das zurückbleibende Lithiumacylchromat im Hochvak. getrocknet. Es wird anschließend in 70 ml Wasser gelöst. Nach Überschichten mit Pentan wird mit einem Überschuß von Trimethyloxonium-tetrafluorborat (2.22 g, 15 mmol) alkyliert. Man extrahiert mehrfach mit Pentan und erhält nach Chromatographie an Kieselgel mit Methylchlorid/Pentan (1:2) und Umkristallisieren aus Ether/Pentan rote Kristalle. Ausb. 3.71 g (82%).

Eine alternative Synthese geht von 2-Brom-4,8-dimethoxy-1-naphthol aus, wobei auf der Stufe des Acylchromats die Acyl- und Naphtholsauerstoff-Funktion in einem Schritt mit Fluorsulfonsäure-methylester alkyliert werden: Eine Lösung von 1.42 g (5.0 mmol) 2-Brom-4,8-dimethoxy-1-naphthol in 80 ml THF wird bei 0°C tropfenweise mit 6.9 ml einer 15proz. Lösung von *n*-Butyllithium (11 mmol) in Hexan versetzt und nach 2 h bei 0°C zu einer Lösung von 1.10 g (5.0 mmol) Hexacarbonylchrom in 50 ml THF getropft. Nach 90 min wird die Lösung eingeeengt und das Acylmetallat durch Zugabe von Pentan ausgefällt. Man nimmt in 40 ml Methylchlorid auf und alkyliert bei -20°C tropfenweise mit 1.14 g (10 mmol) Fluorsulfonsäure-methylester. Das Reaktionsgemisch wird mit 50 ml gesättigter Na₂CO₃-Lösung geschüttelt und mehrmals mit Methylchlorid extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert und anschließend aus Ether/Pentan umkristallisiert. Ausb. 1.04 g (46%). — IR (ν_{CO}, Hexan): 2063 cm⁻¹ s, 1988 w, 1962 s, 1952 vs. — ¹H-NMR (CD₃COCD₃): δ = 7.85 (1H, dd, 5-H, ³J = 7.8, ⁴J = 1.3 Hz), 7.47 (1H, dd, 6-H, ³J = 7.8 Hz), 7.10 (1H, dd, 7-H, ³J = 7.8, ⁴J = 1.3 Hz), 6.60 (1H, s, 3-H), 4.54 (3H, s, OCH₃(Carben)), 4.02 (3H, s), 3.99 (3H, s) 4-, 8-OCH₃, 3.80 (3H, s, 1-OCH₃). — ¹³C-NMR (CD₃COCD₃, -20°C): δ = 353.8 (C_{Carben}), 225.6 (CO_{trans}), 217.1 (CO_{cis}), 157.5 (C-1), 152.1 (C-2), 140.8 und 138.4 (C-4, -8), 129.0 und 120.6 (C-9, -10), 127.6 (C-3), 115.0, 108.3 und 98.5 (C-5,6,7), 67.6 (OCH₃(Carben)), 62.6 (1-OCH₃), 56.1 und 56.0 (4-, 8-OCH₃).

C₂₀H₁₆CrO₉ (452.3) Ber. C 53.11 H 3.57 Cr 11.49 O 31.83
Gef. C 53.11 H 3.65 Cr 11.41 O 31.45
Molmasse 452 (MS)

Tetracarbonyl[methoxy(1,4,8-trimethoxy-2-naphthyl)carben]chrom (5): Eine Lösung von 4.52 g (10 mmol) **3** in 25 ml *tert*-Butylmethylether wird unter Durchleiten von Stickstoff 8 h auf 55°C erwärmt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird aus Ether/Pentan umkristallisiert. Ausb. 4.16 g (98%). — IR (ν_{CO}, Hexan): 2018 cm⁻¹ s, 1949 s, 1918 vs, 1868 s. — ¹H-NMR (CD₃COCD₃): δ = 7.86 (1H, dd, 5-H, ³J = 7.8, ⁴J = 1.3 Hz), 7.61 (1H, dd, 6-H, ³J = 7.8 Hz), 7.20 (1H, dd, 7-H, ³J = 7.8, ⁴J = 1.3 Hz), 7.00 (1H, s, 3-H), 4.98 (3H, s, 1-OCH₃), 4.11 (3H, s, OCH₃(Carben)), 4.07 und 4.04 (je 3H, s, 4-, 8-OCH₃). — ¹³C-NMR (CD₃COCD₃, 0°C): δ = 335.9 (C_{Carben}), 232.7 und 232.5 (CO_{trans}), 215.9 und 215.7 (CO_{cis}), 162.5 (C-1), 156.4 und 153.3 (C-2, -4), 132.7 (C-8), 131.4 (C-3), 130.4 und 117.0 (C-9, -10), 115.7, 109.4 und 92.7 (C-5,6,7), 77.1 (1-OCH₃), 68.7 (C_{Carben}), 56.7 und 56.2 (4-, 8-OCH₃).

C₁₉H₁₆CrO₈ (424.3) Ber. C 53.78 H 3.80 Cr 12.25 O 30.17
Gef. C 53.66 H 3.87 Cr 12.16 O 28.05
Molmasse 424 (MS)

Weg zu Daunomycinon und 4-Demethoxydaunomycinon Anellierung zum B-Ring

Tricarbonyl[2-(1-hydroxy-4,9,10-trimethoxy-2-anthracenylmethyl)butandisäure-dimethylester]chrom (6) und **Tricarbonyl[2-(1-hydroxy-4,5,9,10-tetramethoxy-2-anthracenylmethyl)butandisäure-dimethylester]chrom (7):** 5.0 mmol Tetracarbonyl[aryl(methoxy)carben]chrom **4, 5** werden unter Argon in 25 ml *tert*-Butylmethylether gelöst. Nach Zugabe von 1.01 g (5.5 mmol) 3-(Methoxycarbonyl)-5-hexinsäure-methylester (**1**) wird 1 h unter Rückfluß erwärmt. Nach Abkühlen auf -40°C wird die überstehende Lösung dekantiert und der Rückstand in Methylchlorid gelöst. Das mit Pentan ausgefällte amorphe Pulver trocknet man im Hochvakuum. Ausb. 2.26 g **6** (78%, bez. auf **4**), 2.46 g **7** (81%, bez. auf **5**).

6 IR (ν_{CO}, KBr): 1935 cm⁻¹ s, 1855 s (br), 1735 s.

7 IR (ν_{CO}, KBr): 1925 cm⁻¹ s, 1860 s (br), 1735 s. — ¹H-NMR (CD₃COCD₃): δ = 7.89 (1H, m, 8'-H), 7.40 (1H, m, 7'-H), 7.04 (1H, m, 6'-H), 4.12 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.68 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.61 (3H, s), 3.46 (3H, s) jeweils OCH₃ bzw. CO₂CH₃, 3'-H nicht eindeutig zuzuordnen.

C₂₈H₂₈CrO₁₂ (608.5) Ber. C 55.27 H 4.64 O 31.55
Gef. C 55.69 H 5.57 O 31.42
Molmasse 608 (MS)

Dekomplexierung

2-(1-Hydroxy-4,9,10-trimethoxy-2-anthracenylmethyl)butandisäure-dimethylester (8) und **2-(1-Hydroxy-4,5,9,10-tetramethoxy-2-anthracenylmethyl)butandisäure-dimethylester (9):** Eine Lösung von 2.0 mmol Tricarbonyl-Komplex **6, 7** in 100 ml Methylchlorid wird 72 h in einem Stahlautoklaven unter einem CO-Druck von 75 bar auf 70°C erwärmt. Nach Abkühlen und Entspannen entfernt man das Lösungsmittel i. Vak., nimmt in wenig Ether auf, kühlt auf -50°C ab und filtriert das ausgefallene Hexacarbonylchrom ab. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. verbleibt ein gelber Feststoff, der durch Schichtchromatographie weiter gereinigt wird. Ausb. 0.86 g **8** (98%, bez. auf **6**) bzw. 0.92 g **9** (98%, bez. auf **7**).

8 IR (ν_{CO}, KBr): 1740 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8.09–8.43 (2H, m, 5'-, 8'-H), 7.37–7.72 (2H, m, 6'-, 7'-H), 6.48 (1H, s, 3'-H), 3.98 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.83 (3H, s) 4'-, 9'-, 10'-OCH₃, 3.71 (6H, s, CO₂CH₃), 2.77–3.73 (5H, m, CH₂, CH).

C₂₄H₂₆O₈ (442.5) Ber. C 66.42 H 5.96 Gef. C 65.15 H 5.92
Molmasse 442.5 (MS)

9 IR (ν_{CO}, CHCl₃): 1733 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.86 (1H, dd, 8'-H), 7.30 (1H, dd, 7'-H), 6.96 (1H, s, 3'-H), 6.84 (1H, d, 6'-H), 4.03 (6H, s), 3.92 (3H, s), 3.86 (3H, s) 4'-, 5'-, 9'-, 10'-OCH₃, 3.59 (3H, s), 3.47 (3H, s) 1-, 4-CO₂CH₃, 2.95–3.77 (5H, m, CH₂, CH).

C₂₅H₂₈O₉ (472.5) Ber. C 63.55 H 5.97 O 30.48
Gef. C 62.95 H 6.40 O 30.69
Molmasse 472 (MS)

Cyclisierung zum Tetrahydronaphacenon

2-(1,4,9,10-Tetramethoxy-2-anthracenylmethyl)butandisäure-dimethylester (10): Zu einer Lösung von 0.22 g (0.50 mmol) **8** in 40 ml Aceton gibt man 0.50 g Kaliumcarbonat und tropfenweise 0.71 g (5.0 mmol) Methyljodid. Man erwärmt 4 d auf 60°C, wobei man Methyljodid-Verluste ersetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird in Methylchlorid über Na₂SO₄ filtriert. Einengen der Lösung im Hochvak. ergibt ein gelboranges Pulver. Ausb. 0.19 g (85%, bez. auf **8**). — IR (ν_{CO}, CHCl₃): 1733 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8.20–8.47 (2H, m, 5'-, 8'-H), 7.40–7.72 (2H, m, 6'-, 7'-H), 6.93 (1H, s, 3'-H), 4.02 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.95 (6H, s) 1'-,

4', 9', 10'-OCH₃, 3.68 (3H, s), 3.63 (3H, s) 1-, 4-CO₂CH₃. — MS: *m/z* = 456 (M⁺, C₂₅H₂₈O₈).

2-(1,4,5,9,10-Pentamethoxy-2-anthracenylmethyl)butandisäuredimethylester (**11**): Die entsprechende Reaktion von 0.05 g (0.11 mmol) **9** mit 0.20 g Kaliumcarbonat und 0.14 g (1.0 mmol) Methyljodid in 20 ml Aceton liefert 0.04 g **11** (78%, bez. auf **9**). — IR (ν_{CO}, CHCl₃): 1732 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.88 (1H, d, 8'-H), 7.32 (1H, dd, 7'-H), 6.97 (1H, s, 3'-H), 6.83 (1H, d, 6'-H), 4.04 (3H, s), 4.02 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.83 (3H, s) 1', 4', 5', 9', 10'-OCH₃, 3.68 (3H, s), 3.63 (3H, s) 1-, 4-CO₂CH₃. — MS: *m/z* = 486 (M⁺, C₂₆H₃₀O₉).

2-(1,4,9,10-Tetramethoxy-2-anthracenylmethyl)butandisäureanhydrid (**12**): Eine Lösung von 0.17 g (0.37 mmol) **10** in 5 ml 1 N methanolischer KOH wird 4 h unter Rückfluß erwärmt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. nimmt man den Rückstand in 20 ml Methylenchlorid auf und filtriert über Filterflocken. Man entfernt das Lösungsmittel, gibt 4 ml Acetanhydrid zu und rührt 5 min bei 60°C. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man einen roten Feststoff. Ausb. 0.14 g (90%, bez. auf **10**). — IR (ν_{CO}, CHCl₃): 1824 s, 1787 s cm⁻¹. — ¹H-NMR (CD₃COCD₃): δ = 8.20–8.48 (2H, m, 5', 8'-H), 8.02 (1H, s, 3'-H), 7.45–7.77 (2H, m, 6', 7'-H), 4.07 (6H, s), 4.03 (3H, s), 4.00 (3H, s) 1', 4', 9', 10'-OCH₃.

2-(1,4,5,9,10-Pentamethoxy-2-anthracenylmethyl)butandisäureanhydrid (**13**): Entsprechend erhält man aus 40 mg (0.08 mmol) **11** 30 mg **13** (85%, bez. auf **11**). — IR (ν_{CO}, CHCl₃): 1825 s, 1786 s cm⁻¹. — ¹H-NMR (CD₃COCD₃): δ = 8.05 (1H, s, 3'-H), 6.78–7.97 (3H, m, 6', 7', 8'-H), 4.04 (6H, s), 3.92 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.86 (3H, s) 1', 4', 5', 9', 10'-OCH₃. — MS: *m/z* = 440 (M⁺, C₂₄H₂₄O₈).

1,2,3,4-Tetrahydro-5,6,11,12-tetramethoxy-4-oxo-2-naphthacencarbonsäure-methylester (**14**): Eine Lösung von 0.14 g (0.34 mmol) **12** in 6 ml TFA/TFAA (2:1) wird 4 h bei 0°C gerührt. Dann gibt man Natriumhydrogencarbonat und anschließend etwas Wasser zu und stellt den pH-Wert der Suspension mit NaHCO₃ auf 7 ein. Man extrahiert mit 60 ml Chloroform und erhält nach Trocknen mit Na₂SO₄ und nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. die Ketosäure als orangegelben Feststoff. Er wird in wenig Methanol suspendiert und die Suspension sukzessive mit insgesamt 20 ml einer 0.05 M Diazomethan-Lösung in Ether versetzt. Nach 90 min entfernt man das Lösungsmittel und erhält nach Filtrieren des Rohprodukts in 15 ml Methylenchlorid über Na₂SO₄ einen orangefarbenen Feststoff. Ausb. 0.09 g (60%, bez. auf **12**). — IR (ν_{CO}, CHCl₃): 1739 s, 1694 s cm⁻¹. — MS: *m/z* = 424 (M⁺, C₂₄H₂₄O₇). — Die ¹H-NMR-Daten stimmen mit denen des in Lit.²⁰ beschriebenen Produkts überein.

1,2,3,4-Tetrahydro-5,6,7,11,12-pentamethoxy-4-oxo-2-naphthacencarbonsäure-methylester (**15**): Entsprechend der obigen Vorschrift erhält man aus 90 mg (0.21 mmol) **13** 60 mg **15** als gelben Feststoff (60%, bez. auf **13**). — IR (ν_{CO}, CHCl₃): 1738 s, 1694 s cm⁻¹. — MS: *m/z* = 454 (M⁺, C₂₅H₂₆O₈). — Die ¹H-NMR-Daten stimmen mit denen des in Lit.²⁰ beschriebenen Produkts überein.

Weg zu 11-Deoxydaunomycinon

Anellierung zum C-Ring

Tricarbonyl[2-(1-hydroxy-4,5-dimethoxy-2-naphthylmethyl)-1,4-cyclohexandion-4-ethylenacetal]chrom (**19**): Eine Lösung von 1.57 g (5.0 mmol) **18** und 1.46 g (7.5 mmol) **16** in 50 ml *tert*-Butylmethylether wird 1 h bei 40°C gerührt. Da eine chromatographische Reinigung des Produkts wegen dessen geringer Löslichkeit und der Neigung zur Zersetzung nicht möglich ist, wird nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. mehrmals aus Methylenchlorid/Pentan um-

gefällt. Ausb. 2.01 g (79%, bez. auf **18**). — IR (ν_{CO}, KBr): 1952 s, 1864 s cm⁻¹. — ¹H-NMR (CD₃COCD₃): δ = 6.60–7.90 (3H, m, 6', 7', 8'-H), 4.07 (1H, s, 3'-H), 3.88 (4H, s, O[CH₂]₂O), 3.97 (3H, s), 3.82 (3H, s) 4', 5'-OCH₃, 3.37 (2H, m, CH₂), 1.40–2.90 (7H, m, CH₂, CH).

Tricarbonyl[2-(1-hydroxy-4,5-dimethoxy-2-naphthylmethyl)-1,4-cyclohexandion]chrom (**20**): Unter den obigen Reaktionsbedingungen erhält man aus 1.57 g (5.0 mmol) **18** und 1.13 g (7.5 mmol) **17** 1.86 g orangegelbes Kristallpulver (80%, bez. auf **18**). — IR (ν_{CO}, KBr): 1947 s, 1866 s cm⁻¹. — ¹H-NMR (CD₃COCD₃): δ = 7.75 (1H, m, 8'-H), 7.35 (1H, m, 7'-H), 6.91 (1H, m, 6'-H), 4.05 (1H, s, 3'-H), 3.89 (3H, s), 3.83 (3H, s) 4', 5'-OCH₃, 3.37 (2H, m, CH₂), 2.10–2.90 (7H, m, CH₂, CH).

Dekomplexierung

2-(1-Hydroxy-4,5-dimethoxy-2-naphthylmethyl)-1,4-cyclohexandion-4-ethylenacetal (**21**): Eine Lösung von 1.02 g (2.0 mmol) **19** in 100 ml Methylenchlorid wird 48 h unter einem CO-Druck von 75 bar auf 70°C erwärmt. Aufarbeitung und Rückgewinnung von Cr(CO)₆ erfolgen in Anlehnung an die Darstellung von **8**. Ausb. 0.72 g gelbe Kristalle (96%, bez. auf **19**). — IR (ν_{CO}, CHCl₃): 1713 s cm⁻¹. — ¹H-NMR (CD₃COCD₃): δ = 7.72 (1H, m, 8'-H), 7.33 (1H, m, 7'-H), 6.91 (1H, m, 6'-H), 6.63 (1H, s, 3'-H), 3.88 (4H, s, O[CH₂]₂O), 3.95 (3H, s), 3.81 (3H, s) 4', 5'-OCH₃, 3.37 (2H, m, CH₂), 1.40–2.90 (7H, m, CH₂, CH).

C₂₁H₂₄O₆ (372.4) Ber. C 67.73 H 6.49 Gef. C 65.65 H 6.87
Molmasse 372 (MS)

2-(1-Hydroxy-4,5-dimethoxy-2-naphthylmethyl)-1,4-cyclohexandion (**22**): Eine Lösung von 0.93 g (2.0 mmol) **20** in 100 ml Methylenchlorid wird 48 h unter einem CO-Druck von 75 bar auf 70°C erwärmt. Aufarbeitung und Rückgewinnung von Cr(CO)₆ erfolgen in Anlehnung an die Darstellung von **8**. Chromatographie an Kieselgel mit Ether/Methylenchlorid (1:1) ergibt hellgelbe Kristalle. Ausb. 0.62 g (94%, bez. auf **20**). — IR (ν_{CO}, KBr): 1716 s cm⁻¹. — ¹H-NMR (CD₃COCD₃): δ = 7.75 (1H, m, 8'-H), 7.35 (1H, m, 7'-H), 6.91 (1H, m, 6'-H), 6.65 (1H, s, 3'-H), 3.88 (3H, s), 3.82 (3H, s) 4', 5'-OCH₃, 3.37 (4H, m, CH₂), 2.10–2.90 (7H, m, CH₂, CH).

C₁₉H₂₀O₅ (328.4) Ber. C 69.50 H 6.14 O 24.36
Gef. C 69.12 H 6.27 O 23.37
Molmasse 328 (MS)

2-(1,4,5-Trimethoxy-2-naphthylmethyl)-1,4-cyclohexandion-4-ethylenacetal (**23**): In Anlehnung an die Darstellung von **10** werden 0.35 g (0.94 mmol) **21** mit Kaliumcarbonat/Methyljodid in Aceton bei 40°C methyliert. Umfällen mit Methylenchlorid/Pentan liefert gelbe Kristalle. Ausb. 0.32 g (88%, bez. auf **21**). — IR (ν_{CO}, CHCl₃): 1711 s cm⁻¹. — ¹H-NMR (CD₃COCD₃): δ = 7.20–7.80 (2H, m, 7', 8'-H), 6.89 (1H, m, 6'-H), 6.62 (1H, s, 3'-H), 3.93 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.80 (3H, s) 1', 4', 5'-OCH₃, 3.87 (4H, s, O[CH₂]₂O), 3.40 (2H, m, CH₂), 1.40–2.90 (7H, m, CH₂, CH). — MS: *m/z* = 386 (M⁺, C₂₂H₂₆O₆).

4-Oxo-2-(1,4,5-trimethoxy-2-naphthylmethyl)cyclohexancarbonsäure (**24**): Eine Lösung von 0.13 g (0.65 mmol) (Isocyanmethyl)-*p*-tolylsulfon in 5 ml THF wird langsam in eine auf 7°C gekühlte Lösung von 0.07 g (0.65 mmol) Kalium-*tert*-butylat in 5 ml THF getropft. Anschließend gibt man tropfenweise bei –10°C eine Lösung von 0.25 g (0.65 mmol) **23** in 30 ml THF zu, rührt 10 min und fügt 0.4 ml Eisessig hinzu. Nach Entfernen des Lösungsmittels suspendiert man den Rückstand in 10 ml Wasser und extrahiert mehrmals mit insgesamt 40 ml Methylenchlorid. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand 1 h in 2 N HCl unter Rückfluß erwärmt. Dann stellt man den pH-Wert mit Natronlauge auf 1 ein und extrahiert erneut mehrmals mit Methylenchlorid.

Nach Trocknen erhält man ein gelbes Pulver. Ausb. 0.12 g (50%, bez. auf **23**). — IR (ν_{CO} , CHCl_3): 1708 cm^{-1} . — MS: $m/z = 372$ (M^+ , $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_6$).

3,4,12,12a-Tetrahydro-6,7,11-trimethoxy-2,5(1H,4aH)-naphthacendion (**25**): 0.12 g (0.32 mmol) **24** werden bei 0°C langsam mit 7.5 ml TFA/TFAA (2:1) versetzt und 2 h gerührt. Anschließend gibt man NaHCO_3 zu und verdünnt dann langsam mit 20 ml Wasser. Nach Einstellen des pH-Wertes auf 7 wird mit insgesamt 50 ml CHCl_3 extrahiert und die Lösung mit Na_2SO_4 getrocknet. Präparative Schichtchromatographie mit Methylchlorid/THF (2:1) ($R_f = 0.54$) liefert ein gelbbräunliches Pulver, dessen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum mit den in Lit.^{18,19)} mitgeteilten Daten übereinstimmt. Ausb. 0.09 g (80%, bez. auf **24**). — IR (ν_{CO} , CHCl_3): 1707 cm^{-1} . — MS: $m/z = 354$ (M^+ , $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_5$).

CAS-Registry-Nummern

1: 99474-28-9 / 3: 101526-35-6 / 4: 95180-86-2 / 5: 101462-06-0 / 6: 99468-20-9 / 7: 101651-28-9 / 8: 99474-29-0 / 9: 101413-14-3 / 10: 112114-27-9 / 11: 112114-28-0 / 12: 112114-29-1 / 13: 112114-30-4 / 14: 112114-31-5 / 15: 79378-43-1 / 16: 93351-57-6 / 17: 111026-10-9 / 18: 95180-83-9 / 19: 111026-12-1 / 20: 111026-13-2 / 21: 111026-11-0 / 22: 112138-40-6 / 23: 112114-32-6 / 24: 82493-64-9 / 25: 78176-58-6 / 1,4-Cyclohexandion-monoethylenacetal: 4746-97-8 / 4-Pyrrolidino-3-cyclohexen-1-on-ethylenacetal: 57440-57-0 / 2-Propinylbromid: 106-96-7 / 1-[3-(2-Propinyl)spiro[cyclohexan-1,2'-[1,3]dioxolan-4-yliden]pyrrolidinium-bromid: 112114-25-7 / 1,5-Dihydroxynaphthalin: 83-56-7 / 1,5-Dimethoxynaphthalin: 10075-63-5 / 4,8-Dimethoxy-1-naphthaldehyd: 69833-11-0 / 4,8-Dimethoxy-1-naphthylformiat: 112114-26-8 / 4,8-Dimethoxy-1-naphthol: 3843-55-8 / 2-Brom-4,8-dimethoxy-1-naphthol: 69833-13-2 / Lithiumacylchromat: 112138-41-7 / Acylmetallat: 112138-42-8 / 2-Brom-1,4,8-Trimethoxynaphthalin: 95375-27-2 / Daunomycinon C: 21794-55-8 / 11-Deoxydaunomycinon E: 83962-00-9

¹⁾ 5. Mitteilung: K. H. Dötz, M. Popall, *Angew. Chem.* **99** (1987) 1220; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **26** (1987) 1158.

²⁾ Neuere Übersicht als Folge von Einzelbeiträgen in *Tetrahedron Symposia* in print Nr. 24, *Tetrahedron* **41** (1985) 5741.

³⁾ Übersichten: ^{3a)} K. H. Dötz, *Pure Appl. Chem.* **55** (1983) 1689. — ^{3b)} K. H. Dötz, *Angew. Chem.* **96** (1984) 573; *Angew. Chem. Int.*

Ed. Engl. **23** (1984) 587. — ^{3c)} W. D. Wulff, P.-C. Tang, K.-S. Chan, J. S. McCallum, D. C. Yang, S. R. Gilbertson, *Tetrahedron* **41** (1985) 5813. — ^{3d)} K. H. Dötz in H. tom Dieck, A. de Meijere (Hrsg.), *Organometallics in Organic Synthesis: Aspects of a Modern Interdisciplinary Field*, Springer Verlag, Berlin, im Druck.

⁴⁾ K. H. Dötz, I. Pruski, J. Mühlemeier, *Chem. Ber.* **115** (1982) 1278.

⁵⁾ K. H. Dötz, W. Kuhn, *Angew. Chem.* **95** (1983) 750; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **22** (1983) 732.

⁶⁾ M. F. Semmelhack, J. J. Bozell, T. Sato, W. Wulff, E. Spiess, A. Zask, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 5850.

⁷⁾ Übersichten: ^{7a)} F. Arcamone, *Doxorubicin Anticancer Antibiotics*, Academic Press, New York 1981. — ^{7b)} H. S. El Khadem (Hrsg.), *Anthracycline Antibiotics*, Academic Press, New York 1982. — ^{7c)} K. Krohn, *Angew. Chem.* **98** (1986) 788; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **25** (1986) 790.

⁸⁾ K. H. Dötz, *J. Organomet. Chem.* **140** (1977) 177.

⁹⁾ W. D. Wulff, P.-C. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **106** (1984) 434.

¹⁰⁾ K. H. Dötz, M. Popall, *Tetrahedron* **41** (1985) 5797.

¹¹⁾ K. H. Dötz, R. Dietz, *Chem. Ber.* **111** (1978) 2517.

¹²⁾ K. H. Dötz, W. Sturm, M. Popall, J. Riede, *J. Organomet. Chem.* **277** (1984) 267.

¹³⁾ K. H. Dötz, M. Popall, G. Müller, *J. Organomet. Chem.* **334** (1987) 57.

¹⁴⁾ U. Schubert, P. Friedrich, O. Orama, *J. Organomet. Chem.* **144** (1978) 175.

¹⁵⁾ H. Fischer, J. Mühlemeier, R. Märkl, K. H. Dötz, *Chem. Ber.* **115** (1982) 1355.

¹⁶⁾ K. H. Dötz, J. Mühlemeier, U. Schubert, O. Orama, *J. Organomet. Chem.* **247** (1983) 187.

¹⁷⁾ S. Kimball, K. S. Kim, D. K. Mohanty, E. Vanotti, F. Johnson, *Tetrahedron Lett.* **23** (1982) 3871.

¹⁸⁾ J. Yadav, P. Corey, C.-T. Hsu, K. Perlman, C. J. Sih, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 811.

¹⁹⁾ A. V. Rama Rao, V. H. Deshpande, M. L. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **23** (1982) 775.

²⁰⁾ F. M. Hauser, S. Prasanna, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 6378.

²¹⁾ C. M. Wong, R. Schwenk, D. Popien, T.-L. Ho, *Can. J. Chem.* **51** (1973) 466.

²²⁾ R. D. Gleim, S. Trenbeath, R. S. D. Mittal, C. J. Sih, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3385.

²³⁾ U. Schöllkopf, R. Schröder, *Angew. Chem.* **84** (1972) 289; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **11** (1972) 311.

²⁴⁾ S. D. Kimball, D. R. Walt, F. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 1561.

²⁵⁾ Vgl. P. Nedenskov, W. Taub, D. Ginsburg, *Acta Chem. Scand.* **12** (1958) 1405.

[273/87]