

BIBLIOGRAPHIE

- [1] *J. Satgé, C. Couret & J. Escudé, J. organometal. Chemistry* 24, 633 (1970).
 [2] *C. Couret, J. Escudé, J. Satgé, Nguyen Trong Anh & G. Soussan, J. organometal. Chemistry* 91, 11 (1975).
 [3] *C. Couret, J. Satgé & F. Couret, Inorg. Chemistry* 11, 2274 (1972); *C. Couret, J. Satgé, J. Escudé & F. Couret, J. organometal. Chemistry* 57, 287 (1973).
 [4] *C. Couret, J. Satgé & F. Couret, J. organometal. Chemistry* 47, 67 (1973).
 [5] *M. F. Lappert & B. Prokai, Advan. organometal. Chemistry* 5, 225 (1967).
 [6] *K. Jones & M. F. Lappert, «Organotin Compounds», vol. 2, 509–580, Ed. A. Sawyer, Marcel Dekker, Inc., New York 1971.*
 [7] *J. M. Kliegman & R. K. Barnes, Tetrahedron* 26, 2555 (1970).
 [8] *J. E. Banfield, G. M. Brown, F. H. Duvéy, W. Davies & T. H. Ramsey, Austral. J. sci. Res. 1A,* 330 (1948).
 [9] *J. Satgé & C. Couret, C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* 264, 2169 (1967).
 [10] *L. A. Singer & G. A. Davies, J. Amer. chem. Soc.* 89, 598 (1967).

144. Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen

147. Mitteilung¹⁾

Über eine unerwartete Umwandlung in der Chlorothricin-Reihe

von Andreas Gerhard, René Muntwyler und Walter Keller-Schierlein

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich

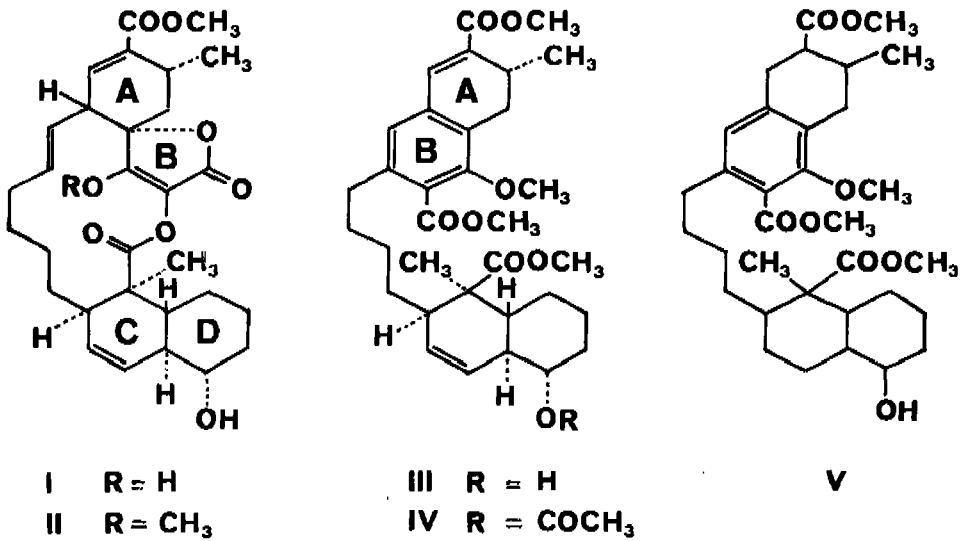
(28. IV. 75)

Summary. The O-methyl derivative **II** of chlorothricin aglycone is rearranged by alcoholic sodium hydroxide to the dihydronaphthaline **III**. The structure of the product is proven by spectroscopic investigations, dehydrogenation to the naphthaline derivatives **VI** and **VIII**, and by a spectroscopic comparison (UV., ¹H- and ¹³C-NMR.) with the synthetic analogues **XXVII** and **XXVIII** resp. The synthesis of the latter two compounds is described.

Im Verlaufe der Untersuchungen zur Strukturaufklärung des Macrolid-Antibioticums Chlorothricin [2] wurde dessen Aglykon-methylester (**I**) bzw. der Methyläther **II** u. a. mit alkoholischer Natronlauge umgesetzt. Man erhielt Produkte mit völlig veränderten spektroskopischen Eigenschaften, die zunächst nicht interpretiert werden konnten. Erst anhand der vollständigen Strukturformel des Aglykons [3], die im wesentlichen durch eine Röntgenstrukturanalyse ermittelt wurde, und durch zusätzliche chemische Untersuchungen und spektroskopische Befunde liess sich die Natur dieser Umwandlungen erkennen. In der vorliegenden Mitteilung berichten wir über die Umlagerung des Methyläthers **II** zum Dihydronaphthalinderivat **III** durch alkoholische Natronlauge und eine Veresterung mit Diazomethan.

Das in ca. 90% Ausbeute isolierbare kristalline Produkt zeigte im UV.-Spektrum nicht mehr das für den Tetrensäuremethyläther charakteristische Maximum bei 225 nm, sondern drei starke Maxima bei 230, 236 und 297 nm, die ungefähr dem Chromophor eines substituierten Zimtsäureesters entsprechen (Zimtsäuremethyl-ester: 287 nm, log ϵ 4, 28 [4]).

1) 146. Mitt. s. [1].



Im IR.-Spektrum fehlt die für Tetrensäurederivate charakteristische Bande bei 1760 cm^{-1} . Der auffälligste Unterschied im NMR.-Spektrum ist das Auftreten eines Singulett bei $7,39\text{ ppm}$, das auf ein aromatisches System hinweist. Das Signal des zur Estercarbonylgruppe β -ständigen olefinischen Protons bei *ca.* $6,8\text{ ppm}$ (beim Edukt ein Dublett [2]) ist zu einem Singulett geworden.

Das Vorliegen einer acetylierbaren sekundären Alkoholgruppe (Acetylderivat IV), einer *cis*-substituierten Doppelbindung (NMR.: $5,5\text{--}6,1\text{ ppm}$, Fig. 1) sowie einer tertiären Methylgruppe (NMR.: $1,15\text{ ppm}$, s) zeigt, dass im Octalinteil (Ringe C und D) keine Veränderung stattgefunden hat. Andererseits ist auch die zweite C-Methylgruppe (Dublett bei $0,93\text{ ppm}$) gegenüber dem Ausgangsmaterial nicht verändert, so dass auch der Ring A nicht zu einem aromatischen Ring geworden ist. Es muss demnach anstelle des ursprünglichen Tetrensäurelactonringes ein aromatischer Ring entstanden sein. Die Strukturformel III wird allen analytischen und spektroskopischen Befunden gerecht.

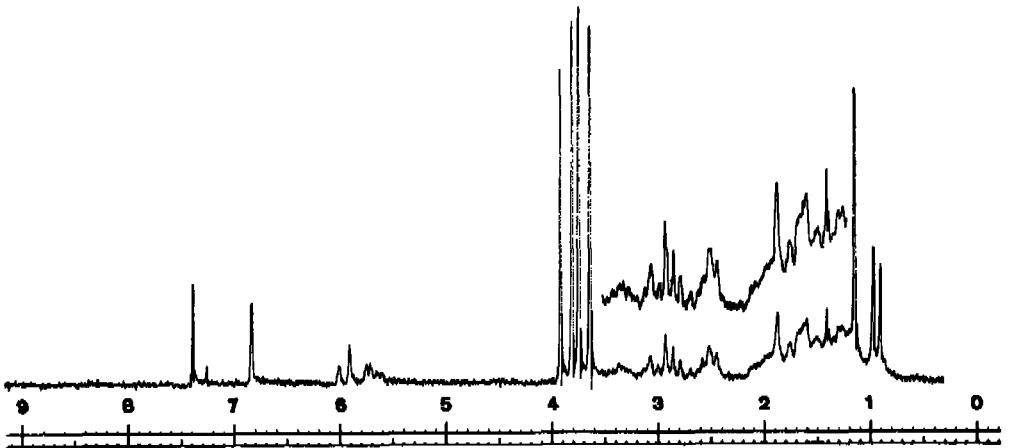
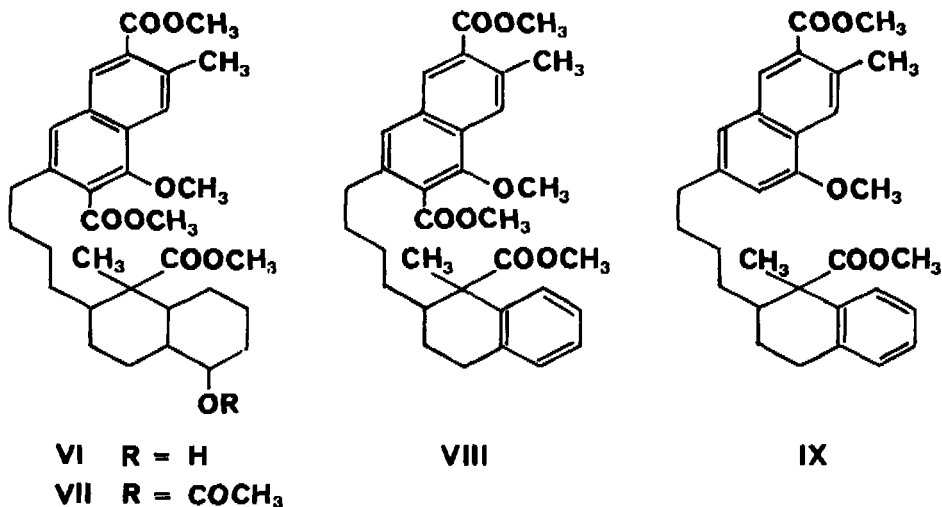


Fig. 1. NMR.-Spektrum des methylierten Umlagerungsprodukts III (CDCl_3 , 100 MHz)

Sie wird gestützt durch das UV.-Spektrum des Hydrierungsproduktes **V** mit Maxima bei 208 ($\log \epsilon$ 4,80), 245 (Schulter, 3,49) und 280 nm (2,91), das auf ein mehrfach substituiertes Benzol hinweist. Im NMR.-Spektrum von **V** ist noch das Signal eines einzigen aromatischen Protons als Singulett bei 6,71 ppm vorhanden, während die Signale olefinischer Protonen fehlen.

Die Dehydrierung des Umwandlungsproduktes mit Palladiumkohle unter milden Bedingungen führt zu zwei je einen Naphthalinkern enthaltenden Derivaten. Beim Hauptprodukt (**VI**) hat gleichzeitig mit der Dehydrierung im Ring A eine Hydrierung der Doppelbindung im Ring C stattgefunden, denn die entsprechende Signalgruppe im NMR.-Spektrum (5,5–6,1 ppm) ist verschwunden. Dagegen ist der Ring D unverändert geblieben: im Produkt ist immer noch eine alkoholische Hydroxylgruppe vorhanden, wie die Bildung des Acetylderivates **VII** bewiesen hat. Das polysubstituierte Naphthalinsystem gibt sich durch das UV.-Spektrum (Fig. 3) zu erkennen. Die Aromatisierung von Ring A wird dadurch bewiesen, dass die ursprüngliche sekundäre Methylgruppe jetzt aromatisch gebunden ist (Singulett bei 2,75 ppm). Im Gebiet der aromatischen Protonen findet man jetzt drei Singulette bei 7,43, 7,85 und 8,36 ppm in Übereinstimmung mit Formel **VI**.



Während der Dehydrierung muss im Bereich des Decalinsystems (Ringe C und D) eine teilweise Epimerisierung eingetreten sein, denn die Signale der tertiären Methylgruppe (0,99 und 1,22 ppm) und einer der Methoxygruppen (3,65 und 3,62 ppm) sind in 2 Singulette aufgespalten. Die Signale der Protonen und Substituenten des Naphthalinringes erscheinen dagegen als einheitliche Singulette.

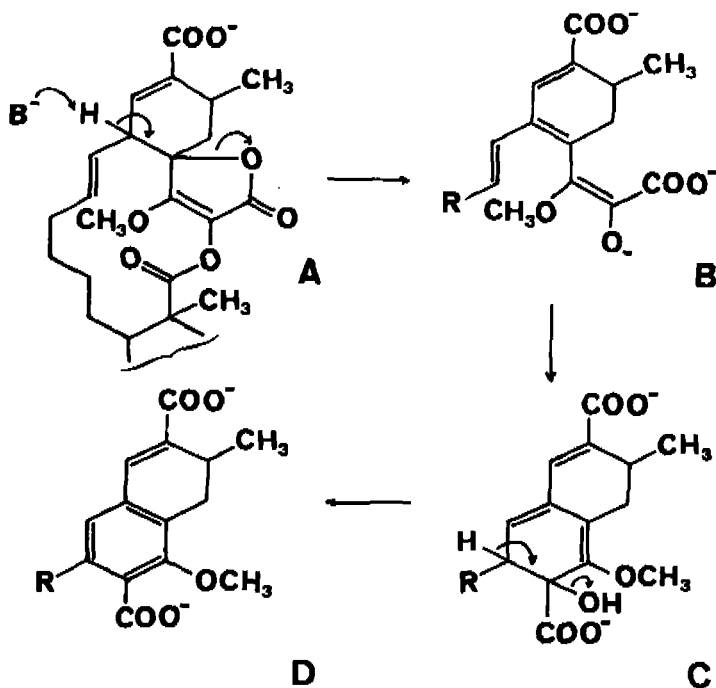
Das zweite Dehydrierungsprodukt (**VIII**) weist gemäss NMR.-Spektrum vier zusätzliche aromatische Protonen auf (7,0–7,2 ppm). Das Massenspektrum und das NMR.-Spektrum sind mit der Strukturformel **VIII** verträglich. Das UV.-Spektrum (s. exper. Teil) kann als Überlagerung des Naphthalinchromophors von **VI** mit dem eines Benzolringes interpretiert werden. Auch dieses Produkt ist ein Gemisch von Diastereomeren in bezug auf die Verknüpfungsstelle der aliphatischen Kette mit dem

Ring C, was sich wiederum durch Aufspaltung der Signale der tertiären Methylgruppe und einer Methoxygruppe im NMR.-Spektrum zu erkennen gibt.

Zahlreiche Versuche, die Dehydrierungsprodukte **VI** und **VIII** zu leicht synthetisierbaren Produkten mit unverändertem Naphthalinsystem abzubauen, scheiterten. Sowohl bei Pyrolyse- wie bei Oxydationsversuchen wurden schwer trennbare Gemische erhalten. Chromatographische Trennungen führten zu Fraktionen, deren massenspektroskopisch bestimmten Molekelmassen nicht erheblich unter der des Ausgangsmaterials lagen. Bei einem Pyrolyseversuch wurde in *ca.* 12proz. Ausbeute eine dünn-schichtchromatographisch einheitliche Fraktion erhalten. Die Molekelmasse ($M^+ = 488$) deutet an, dass eine Methoxycarbonylgruppe abgespalten wurde. Die demnach vermutete Strukturformel **IX** wird bestätigt durch das NMR.-Spektrum mit vier Singulettten im Bereich von 6,7 bis 8,32 ppm zusätzlich zum Vierprotonen-Multipllett des Tetralinringesystems bei *ca.* 7 ppm.

Die Bildung des Dihydronaphthalins **III** bei der Alkalibehandlung von **II** ist aufgrund von *Schema 1* leicht verständlich. Bei der Formulierung der Öffnung des

Schema 1



Tetronsäureringes ist der Befund berücksichtigt, dass beim O-Methyl-hexahydrochlorothricolid-methylester **X** unter gleichen Bedingungen der Tetronsäurering stabil ist (Reaktionsprodukt nach Wiederveresterung mit Diazomethan: **XI**, gemäss spektroskopischen Daten im exper. Teil). Für den Angriff durch die Base ist demnach sicher das doppelt aktivierte Proton in **A** von Bedeutung. Das Trien **B** kann leicht eine electrocyclische Reaktion eingehen. Das Cyclohexadienol **C** wird dann unter Eliminierung von Wasser aromatisiert zum Anion **D**, das nach Ansäuern und Verestern den Methylester **III** gibt.

Um die Strukturformel **III** weiter zu stützen, wurde eine Modellverbindung mit gleichem Substitutionsmuster am Naphthalinringsystem, das 8-Methoxy-3,7-di(methoxycarbonyl)-2,6-dimethyl-1,2-dihydronaphthalin (**XXVII**), synthetisiert. Wie die Tabellen 1 und 2 zeigen, stimmen die vergleichbaren Signale des ^1H -

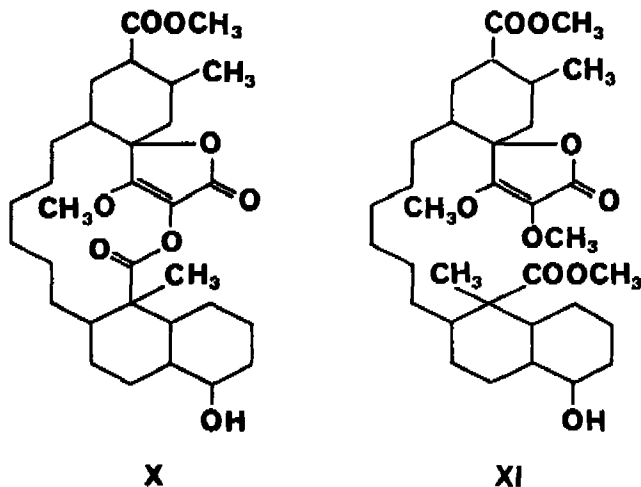


Tabelle 1. ^1H -NMR.-Spektren von 8-Methoxy-3,7-di(methoxycarbonyl)-2,6-dimethyl-1,2-dihydronaphthalin (**XXVII**) und vom Umlagerungsprodukt **III** in CDCl_3 (100 MHz)

XXVII				III				Zuordnung
δ	<i>m</i>	<i>J</i>	<i>n</i>	δ	<i>m</i>	<i>J</i>	<i>n</i>	
0,96	<i>d</i>	7	3	0,94	<i>d</i>	7	3	CH_3 an C(2)
2,29	<i>s</i>		3	-				CH_3 an C(6)
2,6-3,2	<i>m</i>		3	2,6-3,2	<i>m</i>		3	2 H-C(1); H-C(2)
3,78	<i>s</i>		3	3,75	<i>s</i>		3	2 COOCH_3
3,84	<i>s</i>		3	3,81	<i>s</i>		3	
3,95	<i>s</i>		3	3,92	<i>s</i>		3	Ar-O CH_3
6,89	<i>s</i>		1	6,84	<i>s</i>		1	H-C(4)
7,42	<i>s</i>		1	7,39	<i>s</i>		1	H-C(5)
-				1,13	<i>s</i>		3	CH_3 -C
-				3,62	<i>s</i>		3	COOCH_3
-				5,5-6,1	<i>m</i>		2	-CH=CH- (<i>cis</i>)

weitere Signale s. Fig. 1.

und des ^{13}C -NMR.-Spektrums der Modellverbindung und des Umlagerungsproduktes bestens überein. Die UV.-Spektren (exper. Teil) sind deckungsgleich, und sogar im IR.-Spektrum (Fig. 2) stimmen nicht nur die Carbonylbanden, sondern auch zahlreiche Banden im Fingerprint-Gebiet überein.

Die Dehydrierung des synthetischen Dihydronaphthalin-Derivates **XXVII** gab das 1-Methoxy-2,6-di(methoxycarbonyl)-3,7-dimethylnaphthalin **XXVIII**, dessen UV.-Spektrum (Fig. 3) mit dem des Dehydrierungsproduktes **VI** deckungsgleich ist, und auch im ^1H -NMR.-Spektrum (Tab. 3) stimmen alle vergleichbaren Signale überein.

Ausgangssubstanz für die Synthese von **XXVII** und **XXVIII** war die nach *Elie* [6] leicht zugängliche 6-Methylsalicylsäure (**XII**). Die Umsetzung ihres Methylesters

Tabelle 2. ^{13}C -NMR.-Spektrum des Umlagerungsproduktes **III** und des synthetischen 8-Methoxy-3,7-di(methoxycarbonyl)-2,6-dimethyl-1,2-dihydronaphthalins (**XXVII**)

III δ	XXVII δ	Zuordnung
176,2 s	—	C=O (16')
168,4 s	168,3 s	C=O an C(3) oder C(7)
167,2 s	167,1 s	CO= an C(7) oder C(3)
154,9 s	155,1 s	C(8)
138,9 s	134,3 s	C(6) ^{a)}
135,6 s	135,7 s	C(10) oder C(3)
134,4 d	134,3 d	C(4)
134,2 s	134,3 s	C(3) oder C(10)
129,5 s	129,6 s	C(9)
128,4 d	—	C(6') oder C(7')
125,4 s	125,4 s	C(7)
125,2 d	125,7 d	C(5)
124,9 d	—	C(7') oder C(6')
73,7 d	—	C(9')
62,0 q	62,0 q	OCH ₃ an C(8)
52,2 q	52,2 q	OCH ₃ } Ester an C(3)
51,8 q	51,8 q	OCH ₃ } u. C(7)
51,1 q	—	OCH ₃ an C(16')
48,2 s	—	C(14')
46,2 d	—	} C(5'), C(8'), C(13')
44,9 d	—	
38,0 d	—	} 7 CH ₂
36,6 t	—	
33,4 t	—	
33,0 t	—	
31,2 t	—	
27,3 t	—	
27,1 t	—	
24,4 t	—	} C(1)
28,1 t	28,1 t	
26,8 d	26,8 d	C(2)
—	19,0 q	CH ₃ an C(6)
18,2 q	18,2 q	CH ₃ an C(2)
17,5 q	—	C(15')

a) Die Verschiebung der Signale aromatischer C-Atome um ca. 5 ppm nach tieferem Feld durch Ersatz eines Methylsubstituenten durch eine höhere Alkylgruppe ist bekannt [5].

(**XIII**) mit Bernsteinsäureanhydrid und Aluminiumchlorid in Nitrobenzol führte in ca. 50% Ausbeute zur leicht kristallisierbaren Säure **XIV**. Die Mutterlaugen enthielten neben weiteren Anteilen **XIV** auch das durch Acylierung in *p*-Stellung zur Hydroxylgruppe entstandene Isomere; tatsächlich konnten nach der Veresterung mit Diazomethan die vier Verbindungen **XV**, **XVI**, **XVII** und **XVIII** isoliert werden. Die Eigenschaften der Produkte sind in der Tab. 4 zusammengefasst. Für die Zuordnung eigneten sich vor allem die ^{13}C -NMR.-Spektren (Tabelle 5), die mit berechneten Werten für die Isomeren **XV** und **XVII** bestens übereinstimmen. Für die Berechnungen wurden die von *Clerc et al.* [5] angegebenen Inkremente eingesetzt. Mit dieser Zu-

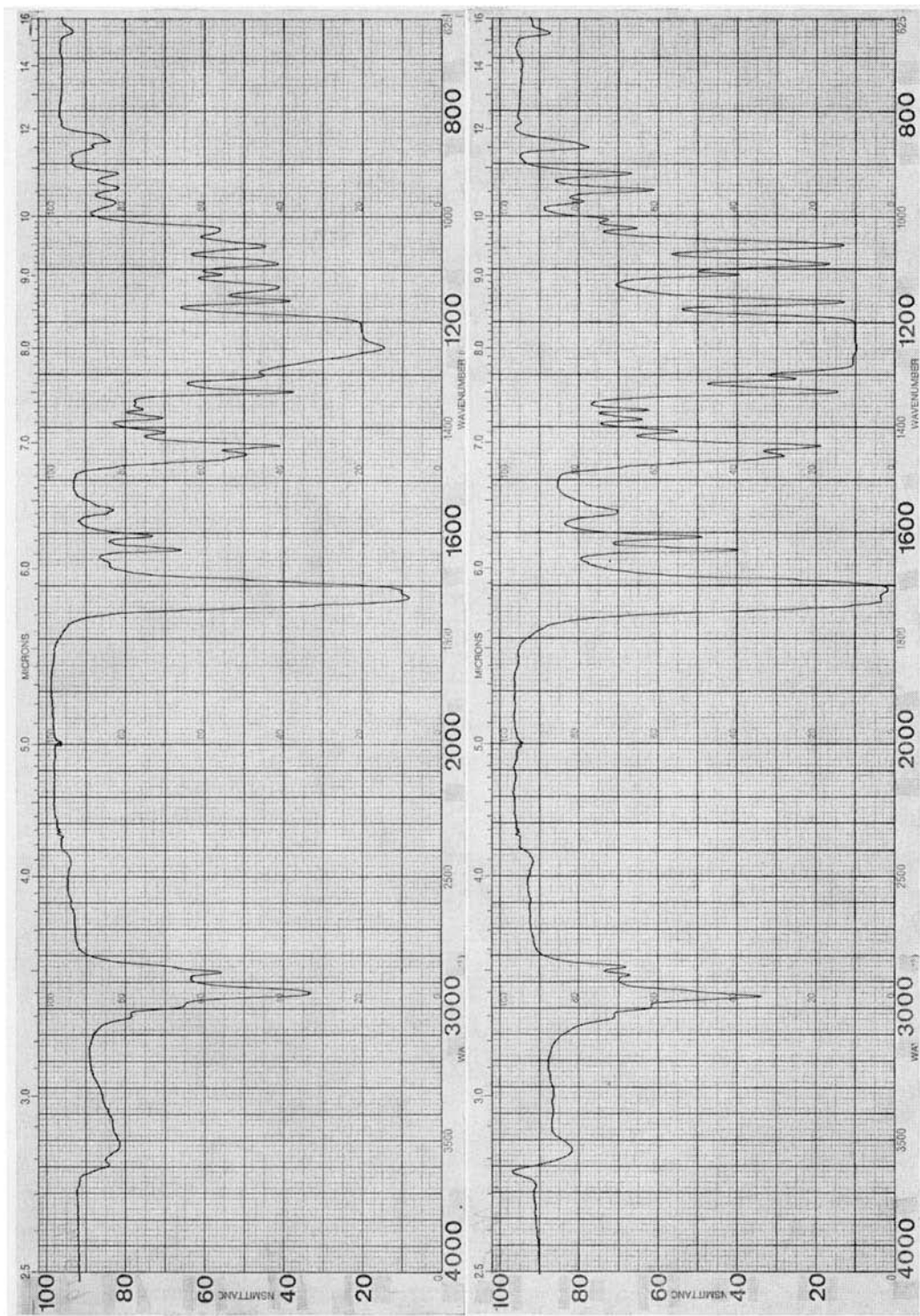


Fig. 2. IR.-Spektren des methylierten Umlagerungsprodukts III (oben) und des synthetischen Dihydronaphthalinderivates XXVII (unten) in Chloroform

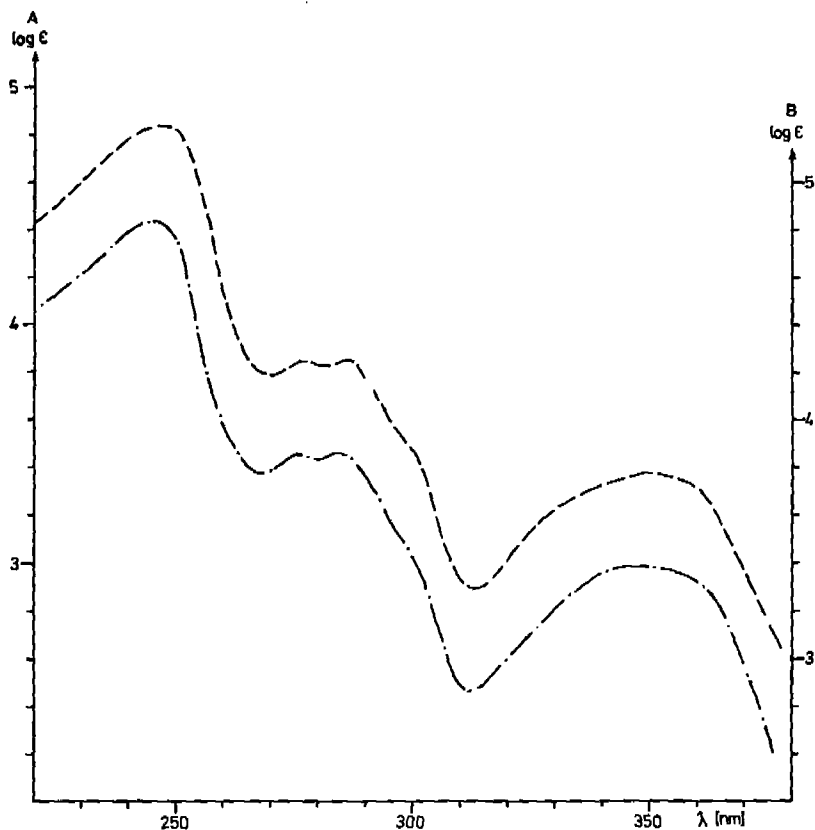
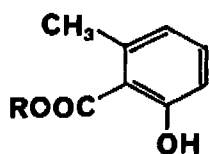
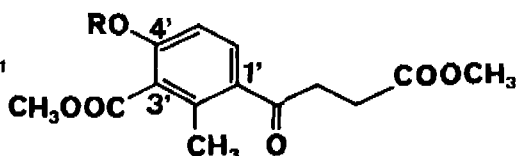
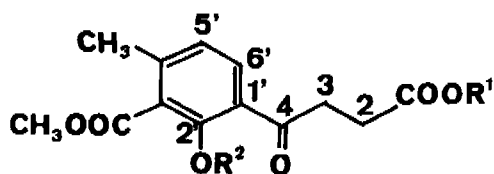


Fig. 3. UV.-Spektren des Dehydrierungsprodukts VI (obere Kurve, A) und des synthetischen Naphthalinderivates XXVIII (untere Kurve, B)

Tabelle 3. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des Naphthalinderivates XXVII und seines Dehydrierungsproduktes VI in CDCl_3 (100 MHz)

XXVIII			VI			Zuordnung
δ	<i>m</i>	<i>n</i>	δ	<i>m</i>	<i>n</i>	
0,99 ppm	}	3	—	—	—	CH_3 -C, 2 Diastereomere
1,22						
—	—	—	2,44	<i>s</i>	3	CH_3 -C(3)
2,75	<i>s</i>	3	2,74	<i>s</i>	3	CH_3 -C(7)
3,62	}	3	—	—	—	-COOCH ₃ am Dekalinring, 2 Diastereom.
3,65						
3,96	<i>s</i>	3	3,97	<i>s</i>	3	$\text{CH}_3\text{O}-\text{CO}-\text{C}(2)$
4,00	<i>s</i>	6	4,00	<i>s</i>	3	$\text{CH}_3\text{O}-\text{CO}-\text{C}(6)$
			4,01	<i>s</i>	3	
7,43	<i>s</i>	1	7,48	<i>s</i>	1	H-C(4), H-C(5), H-C(8)
7,85	<i>s</i>	1	7,91	<i>s</i>	1	
8,36	<i>s</i>	1	8,40	<i>s</i>	1	

(Dazu zahlreiche schlecht aufgelöste Signale für die Protonen im aliphatischen und alicyclischen Bereich).


 XII R = H; XIII R = CH₃

 XIV R¹ = R² = H

 XV R¹ = CH₃, R² = H

 XVI R¹ = R² = CH₃

XVII R = H

 XVIII R = CH₃

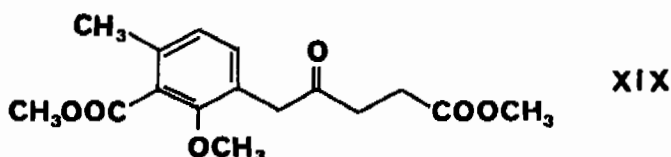
 Tabelle 4. *Eigenschaften der 4-Aryl-4-oxobuttersäurederivate*

Verbindung	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII
Smp.	159°	57°	36°	88°	69°
UV. (Feinsprit)	261 (4,05) 327 (3,74)	261 (4,04) 328 (3,74)	248 (3,97) 291 (3,30)	270 (4,03)	265 (4,13) -
IR: (Chloroform)	3500-2400	-	-	-	-
ν (CO)	1725 1640	1745-1730 1645	1735 1690	1735 1670 (breit)	1735 1685
¹ H-NMR. (CDCl ₃) (XIV in (CD ₃) ₂ SO)	2,31 (s, 3 H) 2,64 (t, J = 6, 2 H) 3,35 (t, J = 6, 2 H) - 3,88 (s, 3 H) 6,89 (d, J = 8, 1 H) 7,96 (d, J = 8, 1 H) 12,5 (br., 2 H)	2,38 (s, 3 H) 2,76 (t, J = 6, 2 H) 3,34 (t, J = 6, 2 H) 3,72 (s, 3 H) - 3,96 (s, 3 H) 6,77 (d, J = 8, 1 H) 7,73 (d, J = 8, 1 H) 12,44 (s, 1 H)	2,35 (s, 3 H) 2,72 (t, J = 6, 2 H) 3,30 (t, J = 6, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 3,96 (s, 3 H) 7,01 (d, J = 8, 1 H) 7,59 (d, J = 8, 1 H) -	2,59 (s, 3 H) 2,75 (t, J = 6, 2 H) 3,14 (t, J = 6, 2 H) 3,72 (s, 3 H) - 4,00 (s, 3 H) 6,88 (d, J = 8, 1 H) 7,62 (d, J = 8, 1 H) 11,0 (s, 1 H)	2,43 (s, 3 H) 2,74 (t, J = 6, 2 H) 3,21 (t, J = 6, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 6,82 (d, J = 8, 1 H) 7,80 (d, J = 8, 1 H) -

ordnung sind auch die UV.- und IR.-Spektren (Tabelle 4) bestens verträglich. Bei den Verbindungen **XIV** und **XV** offenbart sich eine starke intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen dem phenolischen Hydroxyl und der Ketogruppe durch ein langwelliges UV.-Maximum bei 328 nm, das bei den Verbindungen ohne Wasserstoffbrücke fehlt (vgl. [7]). In den IR.-Spektren von **XIV** und **XV** hat diese Wasserstoffbrücke eine Verschiebung der Ketonbande, die bei den nicht chelierten Verbindungen **XVI** bis **XVIII** bei 1670-1690 cm⁻¹ gefunden wird, nach 1640-1645 cm⁻¹

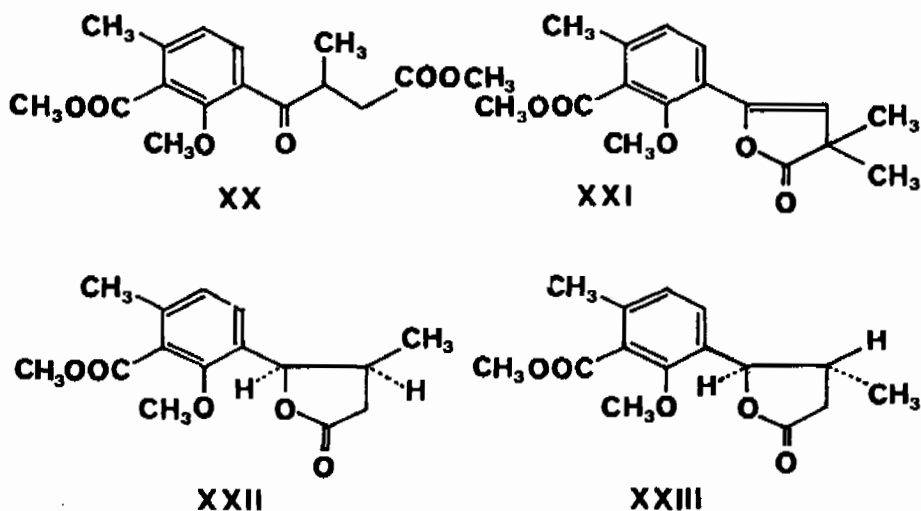
zur Folge. Das Verhältnis der Produkte im Rohgemisch liess sich nicht exakt ermitteln, da bei der Chromatographie neben den reinen Verbindungen grössere Mischfraktionen erhalten wurden, doch lässt sich aus den experimentellen Ergebnissen ableiten, dass das gewünschte Isomere **XIV** weitaus das Hauptprodukt ist.

Die Methylierung der Hydroxysäure **XIV** mit Diazomethan bei 0° (3 Min.) führte zum kristallinen Hydroxyester **XV**. Dagegen verlief die weitere Methylierung des Hydroxyesters mit Diazomethan nicht einheitlich. Das Ausgangsmaterial war erst nach 6 Tagen völlig verbraucht. In dieser Zeitspanne hatte sich eine beträchtliche Menge des Homologen **XIX** gebildet, das durch Chromatographie vom Haupt-



produkt **XVI** abgetrennt wurde. Die Methylierung der Säure **XIV** in α -Stellung zur Ketogruppe und an den beiden sauren Funktionen zu **XX** gab nur unter Einhaltung spezieller Bedingungen gute Ausbeuten. Bei der Verwendung des Ketoesters **XVI** als Ausgangsmaterial wurde neben nur 29% **XX** als Nebenprodukt das Lacton **XXI** isoliert.

Die Reduktion der Ketogruppe von **XX** durch Hydrogenolyse gelang nicht. Mit Natriumborhydrid als Reduktionsmittel wurde ein Gemisch (ca. 1:1) der diastereomeren Lactone **XXII** und **XXIII** erhalten. Eine präparative Trennung wurde nicht



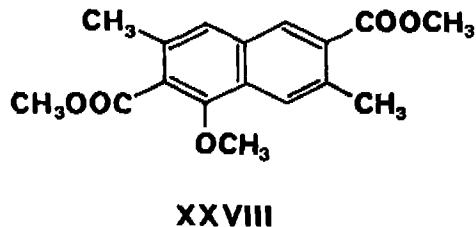
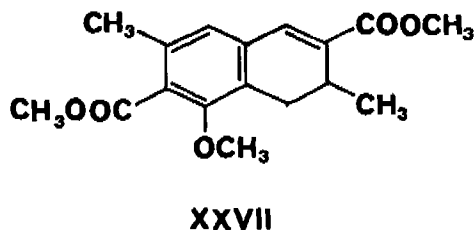
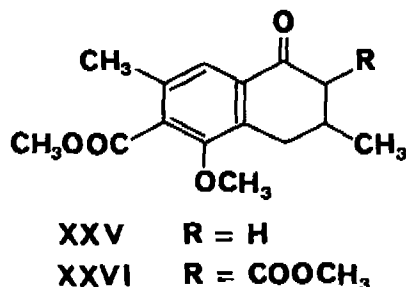
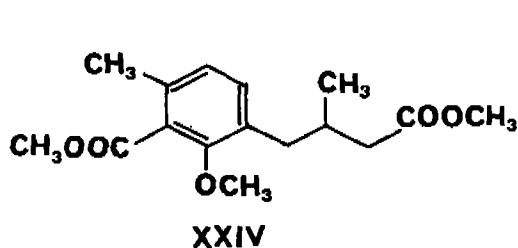
durchgeführt, doch liess das NMR.-Spektrum eindeutig die Signale beider Isomere erkennen. Bei der Hydrogenolyse wurde bemerkenswerterweise das *trans*-Lacton **XXIII** rasch reduziert und die Säure anschliessend mit Diazomethan zu **XXIV**

Tabelle 5. ^{13}C -NMR.-Spektren der Isomeren **XV** und **XVII** in CDCl_3 und die entsprechenden berechneten Werte

XV Gef.		XV Ber.		Zuordnung	XVII Gef.		XVII Ber.		Zuordnung
203,4	<i>s</i>			Keton	202,0	<i>s</i>			Keton
172,9	<i>s</i>			Ester	173,1	<i>s</i>			Ester
167,7	<i>s</i>			Ester	171,4	<i>s</i>			Ester
159,8	<i>s</i>	156,8	<i>s</i>	C(2')	163,0	<i>s</i>	160,8	<i>s</i>	C(4')
145,2	<i>s</i>	144,6	<i>s</i>	C(4')	141,0	<i>s</i>	140,6	<i>s</i>	C(2')
123,5	<i>s</i>	122,0	<i>s</i>	C(1')	132,6	<i>s</i>	131,1	<i>s</i>	C(1')
117,7	<i>s</i>	118,7	<i>s</i>	C(3')	114,9	<i>s</i>	118,7	<i>s</i>	C(3')
131,0	<i>d</i>	134,5	<i>d</i>	C(6')	133,3	<i>d</i>	134,5	<i>d</i>	C(6')
121,0	<i>d</i>	122,0	<i>d</i>	C(5')	115,0	<i>d</i>	112,9	<i>d</i>	C(5')
52,2	<i>q</i>			ClI_3O	52,5	<i>q</i>			CH_3O
51,8	<i>q</i>			CH_3O	51,7	<i>q</i>			CH_3O
33,35	<i>t</i>			CH_2	37,1	<i>t</i>			CH_2
27,64	<i>t</i>			CH_2	28,3	<i>t</i>			CH_2
20,2	<i>q</i>			$\text{CH}_3\text{-Ar}$	19,8	<i>q</i>			$\text{CH}_3\text{-Ar}$

verestert, während das reine *cis*-Lacton **XXII** unverändert aus dem Hydrierungsgemisch isoliert wurde. Die Zuordnung der beiden Diastereomeren **XXII** und **XXIII** erfolgte durch Vergleich der NMR.-Spektren des reinen nicht reduzierten Lactons mit denen des Gemisches. Im ^{13}C -NMR.-Spektrum sind für das *cis*-Lacton **XXII** die Signale der β -ständigen Methylgruppe und für C(1') des aromatischen Ringes wegen des γ -Effektes bei höherem Feld zu erwarten als für das *trans*-Lacton **XXIII**. Tatsächlich findet man im Spektrum des reinen nicht reduzierten Lactons (*cis*) die entsprechenden Signale bei 15,4 und 127,3 ppm. Beim Isomerengemisch treten zusätzlich die entsprechenden Signale des *trans*-Lactons bei 17,0 und 129,0 ppm auf. Umgekehrt ist im ^1H -NMR.-Spektrum für das γ -H-Atom beim *trans*-Lacton wegen der Abschirmung durch die benachbarte Methylgruppe das Signal bei höherem Feld zu erwarten als beim *cis*-Lacton. Das nicht reduzierbare Lacton (*cis*) besitzt dieses Signal bei 5,75 ppm, das reduzierbare (*trans*) bei 5,24 ppm.

Die durch Verseifung des Esters **XXIV** gewonnene Arylbuttersäure wurde mit Phosphorpentoxid in Methansulfonsäure [8] mit ca. 60% Ausbeute zum Tetralon **XXV** cyclisiert. Die Einführung der Methoxycarbonylgruppe mit Dimethylcarbonat und Natriumhydrid gab den Ketoester **XXVI**, dessen NMR.-Spektrum zeigte, dass ein Gemisch der beiden Diastereomeren (ca. 1:1) vorlag. Das Produkt der Reduktion mit Natriumborhydrid wurde ungereinigt einer Wasserabspaltung unterworfen, wobei man das kristalline Dihydronaphthalinderivat **XXVII** erhielt. Auch das mittels Palladiumkohle hergestellte Dehydrierungsprodukt **XXVIII** konnte durch Umkristallisieren gereinigt werden. Die spektroskopischen Daten von **XXVII** und **XXVIII** sind in den Fig. 2 und 3 und Tabellen 1 bis 3 denen des Umlagerungsproduktes **III** und seines Dehydrierungsproduktes **VI** gegenübergestellt. Durch diese Untersuchungen darf die Struktur des Umlagerungsproduktes **III** als gesichert gelten.



Der Ciba-Geigy A. G., Basel, und dem Stipendienfonds der schweizerischen Industrie für Doktoranden auf dem Gebiet der Chemie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Sofern nichts anderes angegeben ist, wurden folgende Lösungsmittel verwendet: UV.-Spektren: Feinsprit; Wellenlängen in nm (log ϵ). IR.-Spektren: Chloroform; Wellenzahlen in cm^{-1} . NMR.-Spektren: CDCl_3 ; 100 MHz ($^1\text{H-NMR.}$) bzw. 25,2 MHz ($^{13}\text{C-NMR.}$); bei den letzteren ist die Aufspaltung im 'off-resonance' Spektrum angegeben. Interner Standard: Tetramethylsilan. Bei den Massenspektren (MS.) sind in Klammer die Pik-Intensitäten in % angegeben. DS. = Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel *Merck* 254.

Umwandlung des O-Methyl-chlorothricolid-methylesters II zum Dihydronaphthalinderivat III. 900 mg des O-Methyl-chlorothricolid-methylesters II [2] in 25 ml 0,75 N alkoholischer Natronlauge wurden 5 Std. gekocht, nach dem Verdünnen mit 180 ml Wasser mit Salzsäure angesäuert (pH 2) und das Produkt mit Äthylacetat ausgezogen. Der gewaschene und mit Magnesiumsulfat getrocknete Extrakt wurde mit einem Überschuss ätherischer Diazomethanlösung 15 Min. bei 20° verestert. Nach dem Eindampfen wurde mit Chloroform/Äthylacetat 4:1 an 120 g Kieselgel chromatographiert. Die einheitlichen Fraktionen gaben aus Äther/Cyclohexan 840 mg (87%) farblose Kristalle, Smp. 117°. – UV.: 230 (4,37), 236 (4,31), 297 (4,36). – NMR.: s. Fig. 1. – IR.: s. Fig. 2, Kurve 1. – $^{13}\text{C-NMR.}$: s. Tab. 2. – MS.: 568 (9, M^+), 550 (11), 537 (48), 536 (100), 518 (71), 504 (92), 490 (48), 477 (41), 459 (94), 285 (92) etc.

$\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{O}_8$ (568,68) Ber. C 69,69 H 7,80% Gef. C 69,72 H 7,83%

Acetylderivat IV. Hergestellt mit einem Überschuss Essigsäureanhydrid und Pyridin bei 20°. Reinigung an Kieselgel mit Chloroform/Äthylacetat 95:5; farbloses amorphes Pulver; DS.: einheitlich. – UV.: 230 (4,28), 296 (4,22). – IR.: 1722, 1705, 1630 etc., OH-Gebiet leer. – MS.: M^+ 610 ($\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_8$). – NMR.: u.a. 0,93 (d, $J = 7$; 3 H); 1,15 (s, 3 H); 2,05 (s, 3 H); 3,64 (s, 3 H); 3,74 (s, 3 H); 3,80 (s, 3 H); 3,92 (s, 3 H); 4,58 (m, 1 H; CH-OAc); 5,5–5,8 (m, 2 H); 6,84 (s, 1 H); 7,40 (s, 1 H).

Tetrahydroderivat V. 101 mg Umwandlungsprodukt III in 8 ml Methanol wurden mit 52 mg 10proz. Pd/C bei RT. und Atmosphärendruck 2,5 Std. hydriert. Nach dem Abfiltrieren wurde

cingedampft. Bei der Chromatographie an 15 g Kieselgel wurden mit Chloroform/Äthylacetat 4:1 zuerst 8 mg eines Dihydroderivates (MS.: 570) und anschliessend 68 mg Tetrahydroderivat als farbloses amorphes Pulver erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -19,3^\circ$ (Chlf.). – UV.: 208 (4,80), 245 (Schulter, 3,49), 280 (2,91). – IR. in KBr.: 1730, 1608. – MS.: 572 (1,2 M^+), 554 (2), 540 (51), 522 (40), 491 (100) etc. – NMR.: u.a. 0,91 (*d, f* – 7, 3 H); 1,20 (*s*, 3 H); 3,1–3,4 (*br.*, 1 H, CH–OH); 3,61 (*s*, 3 H); 3,70 (*s*, 3 H); 3,72 (*s*, 3 H); 3,89 (*s*, 3 H); 6,71 (*br. s*, 1 H).

Dehydrierung. 500 mg Umwandlungsprodukt III und 50 mg 10proz. Pd/C wurden in einem zugeschmolzenen Rohr 10 Min. auf 260° erhitzt. Das in Chloroform aufgenommene Produkt wurde durch Celit filtriert und dann an 50 g Kieselgel mit Chloroform als Eluierungsmittel chromatographiert. Zuerst wurden 100 mg VIII (Rf 0,63, DS. mit Chloroform/Äthylacetat 4:1), anschliessend 350 mg VI (Rf 0,33) eluiert.

Dehydrierungsprodukt VI. Farblos, flüssig. – UV.: s. Fig. 3. – IR.: 1722. – MS.: 569 (36), 568 (100, M^+), 537 (9), 518 (23), 491 (10), 477 (11), 302 (38) etc. – $^1\text{H-NMR.}$: s. Tab. 3.

Acetylderivat VII. Aus 30 mg VI in 3 ml Essigsäureanhydrid wurde durch 6stdg. Kochen das Acetylderivat bereitet, nach Chromatographie an 3 g Kieselgel 30 mg farbloses, nach DS. einheitliches Öl. – IR.: 1723. – MS.: 611 (41), 610 (100, M^+), 579 (10), 560 (18), 518 (12), 500 (11) etc.

Dehydrierungsprodukt VIII. Farblos, flüssig. – UV.: 248 (4,77), 273 (4,07), 287 (Schulter, 3,96), 350 (Schulter, 3,25). – IR.: 1720, OH-Gebiet leer. – MS.: 547 (35), 546 (100, M^+), 515 (23), 496 (23), 455 (40), 454 (19), etc. – NMR.: u.a. 1,38 (*s*) und 1,56 (*s*, zusammen 3 H); 2,77 (*s*, 3 H); 3,60 (*s*) und 3,67 (*s*, zusammen 3 H); 3,97 (*s*, 3 H); 4,01 (*s*, 6 H); 7,0–7,2 (*m*, 4 H); 7,46 (*s*, 1 H); 7,88 (*s*, 1 H); 8,38 (*s*, 1 H).

Pyrolyse des Dehydrierungsproduktes VIII. 75 mg VIII wurden unter Hochvakuum eingeschmolzen und 17 Std. auf 310° erhitzt. Durch 2maliges Chromatographieren an je 20 g Kieselgel wurden als einzige einheitliche Fraktion (DS.: Rf 0,51 mit Chloroform) 8 mg IX als farbloses Öl erhalten. – MS.: 489 (36), 488 (100), 457 (5), 429 (4), 397 (5) etc. – NMR.: u.a. 1,39 (*s*) und 1,55 (*s*, zusammen 3 H); 2,74 (*s*, 3 H); 2,5–2,9 (*m*, 4 H); 3,58 (*s*) und 3,65 (*s*, zusammen 3 H); 3,95 (*s*, 3 H); 4,00 (*s*, 3 H); 6,7 (*s*, 1 H); 7,0–7,1 (*m*, 4 H); 7,20 (*s*, 1 H); 8,00 (*s*, 1 H); 8,32 (*s*, 1 H). Zahlreiche weitere Pyrolyseversuche unter verschiedenen Bedingungen gaben schwer trennbare Gemische. Die MS. aller Fraktionen der Chromatogramme gaben Signale um 500 herum.

Alkalische Hydrolyse des O-Methyl-hexahydro-chlorothricolid-methylesters X. 50 mg Hexahydroderivat [2] in 5 ml 0,75N alkoholischer Natronlauge wurden 5 Std. unter Rückfluss gekocht und die mit Wasser verdünnte Lösung 4mal mit Äthylacetat gewaschen, angesäuert und erneut mit Äthylacetat ausgezogen. Der mit Wasser gewaschene und mit Magnesiumsulfat getrocknete Auszug gab beim Eindampfen eine zähflüssige rohe Säure, die in üblicher Weise mit Diazomethan verestert wurde. Nach Chromatographie an 8 g Kieselgel wurden 40 mg Produkt XI als farbloses Glas erhalten. DS.: einheitlich, Rf 0,42 mit Chloroform/Äthylacetat 7:3. $[\alpha]_D^{20} = -9,4^\circ$ (*c* = 0,21, Chloroform). – UV.: 234 (3,91), unverändert in 0,01N KOH. – IR. (KBr.): 1762, 1680 (vgl. Ausgangsmaterial [2]). – MS.: 593 (6), 592 (17, M^+), 560 (12), 542 (12), 532 (14), 514 (100) etc. – NMR.: u.a. 0,98 (*d, f* = 7, 3 H); 1,18 (*s*, 3 H); 3,3 (*br.*, 1 H); 3,60 (*s*, 3 H), 3,65 (*s*, 3 H); 3,80 (*s*, 3 H); 4,10 (*s*, 3 H).

6-Methylsalicylsäure-methylester (XIII). 6-Methylsalicylsäure [6] wurde bei RT. 15 Min. mit einem Überschuss Diazomethan in Äther verestert. Das Rohprodukt gab aus Petroläther farblose Kristalle, Smp. 33° . – UV.: 245 (3,70), 313 (3,40). – IR.: 3500–2800 (*br.*), 1665, 1610. – MS.: 166 (33, M^+), 135 (29), 134 (100), 107 (11), 106 (45) etc.

4-(2'-Hydroxy-3'-methoxycarbonyl-4'-methylphenyl)-4-oxobuttersäure (XIV). Aus 6,08 g 6-Methylsalicylsäure bereiteter roher Methylester und 8 g Bernsteinäureanhydrid in 120 ml Nitrobenzol wurden bei 70° in kleinen Portionen mit 40 g wasserfreiem Aluminiumchlorid versetzt. Nach 90 Min. wurde auf 600 g Eis und 200 ml konz. Salzsäure gegossen und das Nitrobenzol mit Wasserdampf abdestilliert. Aus der erkalteten Lösung kristallisierten 4,97 g (47%) XIV aus; nach Umkristallisieren aus Methanol, Smp. 159° . – UV., IR. und NMR.: s. Tab. 4. – MS.: 266 (43), 234 (45), 206 (26), 193 (100), 189 (65), 161 (100) etc.

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_6$ (266,24) Ber. C 58,64 H 5,30% Gef. C 58,68 H 5,35%

Die wässrigen Mutterlauge von XIV wurden mit Essigester ausgezogen und der rohe Eindampfrückstand in Methanol mit ätherischer Diazomethanlösung 15 Min. bei 20° verestert. Nach

dem Eindampfen wurde der Rückstand im Hochvakuum bei 150–200° destilliert und gab 2,56 g blaugelbes Öl. DS. mit Chloroform/Äthylacetat 9:1: 4 Komponenten mit Rf 0,46, 0,41, 0,37 und 0,31.

An 300 g Kieselgel wurden mit Chloroform/Äthylacetat 9:1 folgende Produkte erhalten:

4-(2'-Hydroxy-3'-methoxycarbonyl-4'-methylphenyl)-4-oxobuttersäuremethylester (XV). Farblose Nadeln aus Äther/Hexan, Smp. 57°, Rf 0,46. - UV., IR. und ¹H-NMR.: s. Tab. 4. - ¹³C-NMR.: s. Tab. 5. - MS.: 280 (14), 249 (14), 220 (13), 193 (29), 189 (28), 161 (100) etc.

C₁₄H₁₈O₆ (280,27) Ber. C 59,99 H 5,75% Gef. C 60,07 H 5,80%

Die gleiche kristalline Verbindung wurde erhalten, wenn die Säure XIV in Äther bei 0° 3 Min. mit Diazomethan verestert wurde.

4-(2'-Methoxy-3'-methoxycarbonyl-4'-methylphenyl)-4-oxobuttersäuremethylester (XVI). Aus Äther/Hexan farblose Kristalle, Smp. 36°. Rf 0,41. - UV., IR. und NMR.: s. Tab. 4. - MS.: 294 (13), 279 (4), 263 (20), 207 (100), 175 (21), 164 (6), 161 (5) etc.

C₁₅H₁₈O₆ (294,29) Ber. C 61,21 H 6,17% Gef. C 61,12 H 6,16%

4-(4'-Methoxy-3'-methoxycarbonyl-2'-methylphenyl)-4-oxobuttersäuremethylester (XVIII). Aus Äther/Hexan farblose Plättchen, Smp. 69°. Rf 0,37. - UV., IR. und NMR.: s. Tab. 4.

C₁₅H₁₈O₆ (294,29) Ber. C 61,21 H 6,17% Gef. C 61,13 H 6,14%

4-(4'-Hydroxy-3'-methoxycarbonyl-2'-methylphenyl)-4-oxobuttersäuremethylester (XVII). Aus Äther/Hexan farblose Kristalle, Smp. 88°. Rf 0,31. - UV., IR. und ¹H-NMR.: s. Tab. 4. - ¹³C-NMR.: s. Tab. 5. - MS.: 280 (12), 249 (11), 248 (5), 217 (11), 194 (7), 193 (57), 189 (5), 161 (100) etc.

C₁₄H₁₆O₆ (280,27) Ber. C 59,99 H 5,75% Gef. C 59,96 H 5,72%

Bei der Verätherung von 275 mg Phenol XV mit Diazomethan in Äther bei 20° war das Edukt erst nach 6 Tagen völlig verbraucht (DS.). Aus dem Gemisch wurden durch Chromatographie an Kieselgel mit Chloroform/Essigester 9:1 160 mg einheitliches Methylierungsprodukt XVI (Rf 0,41) erhalten und durch die Spektren mit dem direkt isolierten Produkt identifiziert. Spätere Fraktionen gaben 55 mg Verbindung XIX als farbloses Öl. - UV.: 280 (3,07). - IR.: 1730, 1610. - NMR.: 2,31 (s, 3 H); 2,68 (m, 4 H); 3,66 (s, 3 H); 3,74 (s, 5 H); 3,94 (s, 3 H); 6,93 (d, J = 8, 1 H); 7,12 (d, J = 8, 1 H). - MS.: 308 (31), 277 (18), 247 (14), 245 (30), 193 (25), 163 (17), 162 (13), 161 (15), 116 (11), 115 (100).

3-Methyl-4-(2'-methoxy-3'-methoxycarbonyl-4'-methylphenyl)-4-oxobuttersäuremethylester (XX). 3 g 55proz. Natriumhydrid-Suspension wurden unter Stickstoff 3mal mit abs. Benzol gewaschen, mit 936 mg Säure XIV in 25 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid 20 Std. bei 20° gerührt und dann mit Stickstoff durch ein Glasfilter in 25 ml abs. Methyljodid gepresst. Nach zweitägigem Stehen unter Stickstoff wurde eingedampft, der Rückstand in 50 ml Wasser aufgenommen und mit Salzsäure angesäuert. Durch Extraktion mit Äther wurden 1,1 g rötliches Öl gewonnen, das gemäss NMR.-Spektrum ca. 95% Methylierungsprodukt XX enthielt. Chromatographische Reinigung an Kieselgel und Kristallisation aus Äther gab farblose Kristalle, Smp. 53°. - UV.: 248 (3,92), 289 (3,23). - IR.: 1730, 1685, 1600. - NMR.: 1,14 (d, J = 7,5, 3 H); 2,35 (s, 3 H); 2,39 (d × d, J = 16 und 6, 1 H); 2,89 (d × d, J = 16 und 8,5, 1 H); 3,7–4,0 (m, 1 H); 3,68 (s, 3 H); 3,86 (s, 3 H); 3,96 (s, 3 H); 7,01 (d, J = 8, 1 H); 7,52 (d, J = 8, 1 H). - MS.: 308 (9, M⁺), 277 (13), 245 (5), 217 (4), 208 (13), 207 (100), 177 (9), 161 (16), etc.

C₁₆H₂₀O₆ (308,32) Ber. C 62,32 H 6,54% Gef. C 62,24 H 6,49%

Die Methylierung des Ketoesters XVI unter gleichen Bedingungen gab das Methylierungsprodukt XX in nur 29proz. Ausbeute neben 6% Ausgangsmaterial und 8% Nebenprodukt XXI, das als farbloses Öl erhalten wurde [IR.: 1795, 1730, 1640. - NMR.: 1,42 (s, 6 H); 2,35 (s, 3 H); 3,82 (s, 3 H); 3,98 (s, 3 H); 6,13 (s, 1 H); 7,08 (d, J = 8, 1 H); 7,65 (d, J = 8, 1 H). - MS.: 290 (48, M⁺), 275 (100), 262 (13), 259 (23), 247 (25), 246 (22), 243 (30), 231 (37), 215 (22), 207 (77), 199 (15) etc.].

4-(2'-Methoxy-3'-methoxycarbonyl-4'-methylphenyl)-3-methylbutyrolacton (Diastereomergemisch XXII und XXIII). 1,6 g Ketoester XX in 40 ml Methanol wurden bei 0° mit 350 mg Natriumborhydrid 30 Min. gerührt. Nach dem Zersetzen mit 5 ml 10proz. Salzsäure wurde mit Wasser

verdünnt, ausgeäthert, die ätherische Phase gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde an 50 g Kieselgel chromatographiert; Ausbeute 1,37 g (95%), farblose Flüssigkeit. – UV.: 278 (3,12). – IR.: 1775, 1730, 1610. Das NMR.-Spektrum zeigte, dass ein Diastereomeren-gemisch ca. 1:1 vorlag. Signale von **XXII**: 0,69 (*d*, *J* = 7); 3,82 (*s*); 5,75 (*d*, *J* = 6); 7,31 (*d*, *J* = 8); Signale von **XXIII**: 1,18 (*d*, *J* = 6); 3,84 (*s*); 5,24 (*d*, *J* = 7); 7,27 (*d*, *J* = 8); gemeinsame Signale: 2,34 (*s*, 3 H); 2,1–3,2 (*m*, 3 H); 3,97 (*s*, 3 H); 7,00 (*d*, *J* = 8, 1 H). – MS.: 278 (55, *M*⁺), 247 (32), 246 (40), 219 (17), 209 (19), 208 (20), 191 (13), 177 (100), 176 (45) etc.

4-(2'-Methoxy-3'-methoxycarbonyl-4'-methylphenyl)-3-methylbuttersäuremethylester (**XXIV**). 1,2 g Lactongemisch (**XXII** + **XXIII**) in 25 ml Methanol und 2,5 ml konz. Salzsäure wurden mit 200 mg Platinoxid 18 Std. bei 20° und Atmosphärendruck hydriert. Nach dem Filtrieren wurde mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgezogen. Nach dem Trocknen wurde die Lösung 10 Min. mit überschüssigem Diazomethan stehengelassen und das Produkt an 120 g Kieselgel mit Benzol/Chloroform/Essigester 7:3:1 chromatographiert. Die Fraktionen mit Rf 0,42 (DS. mit dem gleichen Lösungsmittel) gaben 568 mg **XXIV** als farblose Flüssigkeit. – UV.: 278 (3,08). – IR.: 1730, 1605. – NMR.: 0,93 (*d*, *J* = 6, 3 H); 2,28 (*s*, 3 H); 1,9–2,8 (*m*, 5 H); 3,64 (*s*, 3 H); 3,78 (*s*, 3 H), 3,94 (*s*, 3 H); 6,88 (*d*, *J* = 8, 1 H); 7,10 (*d*, *J* = 8, 1 H). – MS.: 294 (50, *M*⁺), 263 (64), 262 (88), 220 (44), 193 (84), 189 (80), 188 (100), 163 (44), 161 (25) etc.

Weitere Fraktionen mit Rf 0,27 (DS.) gaben 500 mg reines *cis*-Lacton (**XXII**) als farbloses Öl. IR. praktisch identisch mit dem des Lactongemisches (s. oben). – ¹H-NMR.: 0,69 (*d*, *J* = 7, 3 H), 2,32 (*s*, 3 H); 2,16–2,5 (*m*, 1 H); 2,7–3,1 (*m*, 2 H); 3,81 (*s*, 3 H); 3,96 (*s*, 3 H); 5,75 (*m*, 1 H); 6,98 (*d*, *J* = 8, 1 H); 7,30 (*d*, *J* = 8, 1 H). – ¹³C-NMR.: 176,5 (*s*), 168,3 (*s*), 154,2 (*s*), 136,9 (*s*), 128,0 (*d*), 127,7 (*s*), 127,3 (*s*), 125,6 (*d*), 80,4 (*d*), 61,9 (*q*), 52,3 (*q*), 37,3 (*t*), 33,9 (*d*), 19,2 (*q*), 15,4 (*q*).

3,7-Dimethyl-5-methoxy-6-methoxycarbonyl-tetralon (**XXV**). 350 mg Methylester **XXIV** in 10 ml 2*N* methanolischer Kalilauge wurden 1 Std. bei RT. und 1 Std. bei 50° verseift. Die nach dem Verdünnen mit Wasser, Ansäuern und Extrahieren mit Äther gewonnene rohe Säure, 340 mg farblose Flüssigkeit, wurde unter Stickstoff mit 5 ml 7,5proz. Lösung von Phosphorpentoxid in Methansulfonsäure [8] 1 Std. bei RT. und 1 1/2 Std. bei 60° cyclisiert. Das auf 0° abgekühlte Gemisch wurde auf 30 g Eis gegossen, mit Äther extrahiert, mit Wasser gewaschen und an 40 g Kieselgel mit Benzol/Chloroform/Äthylacetat 7:3:1 chromatographiert. Die Hauptfraktion gab aus Petroläther 193 mg (58%) farblose Kristalle, Smp. 75°. UV.: 258 (4,11), 310 (3,42). – IR.: 1730, 1685, 1610. – NMR.: 1,17 (*d*, *J* = 6, 3 H); 2,32 (*s*, 3 H); 2,1–3,3 (*m*, 5 H); 3,82 (*s*, 3 H); 3,97 (*s*, 3 H); 7,66 (*s*, 1 H). – MS.: 263 (9), 262 (52, *M*⁺), 232 (10), 231 (64), 230 (100), 215 (14), 192 (17) etc.

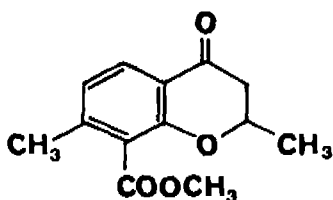
2,6-Di(methoxycarbonyl)-3,7-dimethyl-5-methoxy-1-tetralon (**XXVI**). 300 mg 55proz. Natriumhydrid-Suspension wurden mit abs. Benzol gewaschen und mit 20 ml Dimethylcarbonat über-gossen. Nach der Zugabe von 160 mg Keton **XXV** in 20 ml Dimethylcarbonat wurde unter Feuchtigkeitsausschluss 2 Std. auf 90° erwärmt, die Lösung auf 0° abgekühlt, mit 30proz. Essigsäure angesäuert, mit Äther extrahiert, die ätherische Phase gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das braune Rohprodukt (230 mg) wurde an 40 g Kieselgel mit Benzol/Chloroform/Essigester 7:3:1 chromatographiert; die Hauptfraktion gab durch Umfällen aus Äther/Hexan 120 mg farbloses amorphes Pulver, dessen NMR.-Spektrum das Vorliegen eines Diastereomeren-gemisches anzeigte: 0,94 (*d*, *J* = 7) und 1,18 (*d*, *J* = 7, zusammen 3 H); 1,0 1,4 (*m*, 1 H); 2,32 (*s*, 3 H); 2,4–3,4 (*m*, 3 H); 3,76 (*s*) und 3,86 (*s*, zusammen 3 H); 3,82 (*s*, 3 H); 3,96 (*s*) und 3,97 (*s*, zusammen 3 H); 7,45 und 7,70 (*s*, zusammen 1 H). – MS.: 321 (18), 320 (91, *M*⁺), 306 (19), 305 (100) etc.

3,7-Di(methoxycarbonyl)-2,6-dimethyl-8-methoxy-1,2-dihydronaphthalin (**XXVII**). 110 mg Diastereomeren-gemisch **XXVI** in 15 ml 2-Propanol wurden bei 0° mit 50 mg Natriumborhydrid 3 Std. reduziert. Nach dem Zersetzen mit 5 ml Wasser und etwas Salzsäure (30 Min., 20°) wurde mit Äther extrahiert. Das Rohprodukt, 105 mg gelbliches Öl, wurde mit 1 ml Phosphoroxychlorid in 7 ml Pyridin bei 0° versetzt und 1 Std. bei 20° und 30 Min. bei 50° stehengelassen. Das mit Eis zersetzte und mit Salzsäure angesäuerte Gemisch gab nach Extraktion mit Äther 80 mg gelbliches Öl, das nach Chromatographie an 15 g Kieselgel (Benzol/Chloroform/Äthylacetat 7:3:1) und Umkristallisieren aus Äther/Hexan 50 mg farblose Plättchen vom Smp. von 84° ergab. UV.: 229 (4,31), 235 (4,23), 297 (4,36) (vgl. III). – IR.: s. Fig. 2. ¹H-NMR.: s. Tab. 1. – ¹³C-NMR.: s.

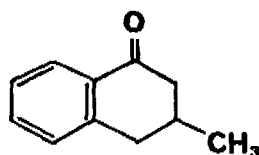
Tab. 2. – MS.: 305 (19), 304 (100, M^+), 289 (26), 274 (8), 273 (42), 272 (11), 257 (33), 246 (10), 245 (58), 230 (19), 214 (12), 213 (61), 201 (15), 199 (18), 198 (12) etc.

2,6-Di(methoxycarbonyl)-3,7-dimethyl-1-methoxynaphthalin (XXVIII). 10 mg Dihydronaphthalin XXVII und 5 mg 10proz. Pd/C wurden in einem zugeschmolzenen Röhrchen 10 Min. auf 260° erhitzt. Das in Chloroform aufgenommene und durch Celit filtrierte Produkt wurde durch präp. DS. auf Kieselgel mit Chloroform als Fließmittel gereinigt (Rf 0,35). Nach Umkristallisieren aus Äther/Hexan farblose Kristalle, Smp. 98°. – UV.: s. Fig. 3. – IR.: 1723. – NMR.: s. Tab. 3. – MS.: 303 (19), 302 (100, M^+), 271 (47), 270 (28), 255 (22), 242 (11), 227 (7), 223 (6) etc.

Versuche, die Synthese mittels Reaktionsfolgen, die bei einfachen Benzolderivaten zu Tetralonen führen, abzukürzen, scheiterten an den besonderen Reaktivitäten der 6-Methylsalicylsäurederivate: 6-Methylsalicylsäuremethylester gab z. B. mit γ -Butyrolacton und Aluminiumchlorid in Nitrobenzol [9] anstelle des erwarteten Tetralonderivates als Hauptprodukt das Chromanon XXIX, Smp. 81°, während Benzol mit β -Methylbutyrolacton glatt zum 3-Methyltetralon XXX umgesetzt werden konnte.



XXIX



XXX

Die Mikroanalysen verdanken wir Herrn *W. Manser*, die Massenspektren Herrn Prof. Dr. *J. Seibl*. Die IR.- und NMR.-Spektren wurden in unserer instrumentalanalytischen Abteilung (Leitung Herr Prof. Dr. *J. F. M. Oth*) aufgenommen.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *W. A. König, H. Hagenmaier & U. Daehn*, Z. Naturforsch., Ser. B. (im Druck).
- [2] *R. Muntwyler & W. Keller-Schierlein*, Helv. 55, 2071 (1972).
- [3] *M. Brusani, S. Cerrini, W. Fedeli, F. Mazza & R. Muntwyler*, Helv. 55, 2094 (1972).
- [4] *R. Huisgen, E. Laschuwka, I. Ugi & A. Kammermeier*, Liebigs Ann. Chem. 630, 130 (1960).
- [5] *J. T. Clerc, E. Preisch & S. Sternhell*, ^{13}C -Kernresonanzspektroskopie, Akad. Verlagsges., Frankfurt a. M. 1973.
- [6] *E. L. Eliel, D. E. Rivard & A. W. Burgstahler*, J. org. Chemistry 18, 1679 (1953); vgl. auch *R. C. Huston & W. J. Peterson*, J. Amer. chem. Soc. 55, 3879 (1933).
- [7] *H. Muxfeldt*, Chem. Ber. 92, 3127 (1959); *Mme Ramart-Lucas & M. van Cowenbergh*, Bull. Soc. chim. France [5] 2, 1381 (1935); *H. Ley & H. Wingchen*, Ber. deutsch. chem. Ges. 67, 502 (1934).
- [8] *P. E. Eaton & R. H. Mueller*, J. Amer. chem. Soc. 94, 1014 (1972).
- [9] *C. E. Olson & A. R. Bader*, Org. Synth. 35, 95 (1955).