

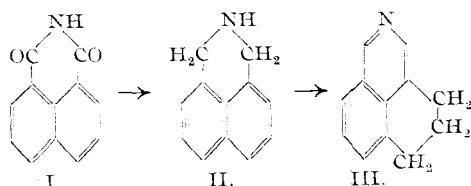
188. Ernst Späth, Friedrich Kuffner und Franz Kittel: Über die Elektroreduktion des Naphthalimids.

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 24. April 1939.)

E. Späth und F. Breusch¹⁾ haben vor einer Reihe von Jahren gezeigt, daß die Elektroreduktion von cyclischen Säureimidinen an Bleikathoden trotz der nebenher eintretenden Hydrolyse in manchen Fällen in guter Ausbeute zu den entsprechenden cyclischen Basen führt. Die genannten Autoren haben auch das Naphthalimid (I) in den Kreis ihrer Untersuchungen gezogen und hierbei eine Base erhalten, die nach dem Ergebnis der Analyse ein Gemisch vorstellen konnte, dessen Trennung damals nicht gelang.

Da die bei dieser Reaktion zu erwartende Base ein interessantes heterocyclisches Ringsystem vorstellt, haben wir die seinerzeitigen Versuche wieder aufgenommen und zu Ende geführt. Bei der Wiederholung der Reduktionsversuche am Naphthalimid trat eine basische Fraktion auf, die als Rohprodukt einen um 70° liegenden Schmelzpunkt besaß. Nach einer strengen Trennung durch langsam durchgeführte Hochvakuumdestillation wurde der schließlich bei 100—110° übergehende Anteil so oft aus Petroläther umgelöst, bis der konstante Schmp. 102—103° (Vak.-Röhrchen) erreicht wurde. Die so erhaltene völlig reine Base zeigte nach dem Ergebnis der Analysen die Bruttoformel C₁₂H₁₁N. Wir hielten es für wahrscheinlich, daß die Elektroreduktion des Naphthalimids (I) neben anderen Verbindungen eine Base von der Konstitution II liefern könnte. Die Bruttoformel von II stimmt mit der der erhaltenen Verbindung überein. Auch die übrigen Befunde waren damit in bestem Einklang. Zunächst konnte bewiesen werden, daß die von uns dargestellte Base einen NH-Rest enthält. Bei der Einwirkung von *p*-Nitrobenzoylchlorid unter milden Bedingungen entstand ein charakteristisches *p*-Nitrobenzoylderivat, das bei 171.5° schmolz und die geforderte Zusammensetzung aufwies. Schließlich wurde durch die Oxydation der Base vom Schmp. 102—103° mittels KMnO₄ in saurer Lösung Naphthalimid erhalten, das durch Schmp. und Mischschmp. identifiziert wurde. Hierdurch ist einwandfrei die angenommene Konstitution II der Base bewiesen.



Es schien nun interessant, eine Dehydrierung der Base II zu versuchen, um zu der Verbindung IV zu gelangen, welche als Grundkett für das in der Base II enthaltene Ringsystem und zugleich als heterocyclisches Analogon des *peri*-Naphthindens (V) aufzufassen wäre.

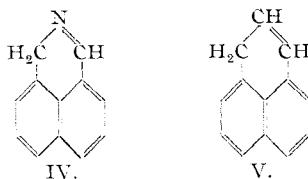
Beim Erhitzen der Base II, welche bisher noch nicht beschrieben worden ist, für die aber R. Stelzner²⁾ den korrekten Namen [(Naphthalino-1'.9'.8') 3.4.5-(pyridintetrahydrid-1.2.3.6)] gebildet hat, mit Palladiummohr auf die für Dehydrierungen von hydrierten Isochinolinen bewährte Temperatur

¹⁾ Monatsh. Chem. 50, 349 [1928].

²⁾ Lit.-Reg. d. Organ. Chemie III [1914/15], S. (72).

von 200° wandelte sich die eingesetzte Verbindung II glatt in eine einheitliche, bei $47.5-48^{\circ}$ schmelzende Base um, welche auch durch ihr bei $228-230^{\circ}$ schmelzendes Pikrat charakterisiert wurde. Die erhaltene Base war aber nicht das erwartete Dehydrierungsprodukt von der Zusammensetzung $C_{12}H_9N$, sondern sie erwies sich vielmehr als ein Isomeres der Ausgangsbasis II von der Formel $C_{12}H_{11}N$.

Zum Unterschied von der Basis II enthielt die neue Verbindung kein sekundäres N-Atom, da sie sich mit *p*-Nitrobenzoylchlorid nicht umsetzte.



Als tertiäre Basis lieferte sie ein Jodmethylat, das mittels alkalischer Kaliumferricyanidlösung zu einem N-Methyl-isochinolon oxydiert werden konnte. Auch mit Jodmonochlorid ließ sich ein charakteristisches Additionsprodukt darstellen³⁾. Aus diesen Befunden und aus der Tatsache, daß die im Heteroring hydrierten Isochinoline beim Erhitzen mit Palladiummohr leicht in nichthydrierte Isochinoline übergehen, muß man annehmen, daß in der neuen Basis ein nichthydrierter Pyridinring vorhanden ist. Unter dieser Annahme und mit Rücksicht auf die ermittelte Bruttoformel ergibt sich für die bei $47.5-48^{\circ}$ schmelzende Basis die Konstitution III. Demnach kann man diese Basis als 4,5-Dimethylen-isochinolin auffassen. Übrigens entstand die Basis III auch in sehr guter Ausbeute aus dem Basengemisch von der Reduktion des Naphthalimids.

Durch die Einwirkung von Pd-Mohr auf die Basis II wird also keine Dehydrierung erzielt, sondern es tritt unter dem Einfluß des Katalysators eine Verschiebung der Bindungsverhältnisse ein, die für die Beurteilung der Struktur und der Reaktionsvorgänge der mehrkernigen Aromaten, besonders der Heterocyclen, von Interesse ist. Wegen der Wichtigkeit der hier auftauchenden Fragen werden wir bemüht sein, eine Totalsynthese der Verbindung III durchzuführen.

Beschreibung der Versuche.

Die Elektroreduktion des Naphthalimids, dessen Schmp. wir mit $307-308^{\circ}$ (korrig.) bestimmten⁴⁾, wurde nach den Angaben von E. Späth und F. Breusch¹⁾ ausgeführt. Zur Aufarbeitung wurde die schwefelsaure Kathodenflüssigkeit von der Reduktion von 5 g Naphthalimid mit Wasser vorsichtig auf 1 l verdünnt, mit Soda abgestumpft, von Naphthalsäure und Naphthalimid filtriert, ätzalkalisch gemacht und 3-mal ausgeäthert. Der Äther wurde jedesmal mit 2-n. HCl ausgezogen, die saure Lösung abgetrennt, alkalisch gemacht und wieder ausgeäthert. Die nun erhaltene Basis wurde bei $160-200^{\circ}/12$ mm übergetrieben.

³⁾ K. Gleu u. W. Jagemann, Journ. prakt. Chem. [2] **145**, 257 [1936].

⁴⁾ Für Naphthalsäure-methyliimid fanden wir den Schmp. 212° , während G. F. Jaubert (B. **28**, 361 [1895]) 205° angab.

Die Rohbase wurde bei 1 mm und 125—150° (Luftbad) mehrfach destilliert. Die Schmelzpunkte dieser Fraktionen lagen unscharf in Gebieten zwischen 67 und 85°. Die höher siedenden Anteile wurden nicht näher untersucht. Zur Weiterverarbeitung wurden mehrere Portionen der bei 1 mm und 125 bis 150° (Luftbad) übergehenden Fraktionen vereinigt. Sie krystallisierten leicht, neigten zur Verfärbung (meist nach Grün), ließen sich aber im Vak. ohne Zersetzung aufbewahren. Nach einer neuerlichen sorgfältigen Fraktionierung bei 100—110° (Luftbad) und 0.01 mm wurden die erhaltenen Anteile erst mehrmals aus niedrig siedendem Petroläther, dann noch 3-mal aus Petroläther vom Sdp. 40—50° umkristallisiert. So wurde der Schmp. 102—103° erreicht.

3.843, 3.884 mg Sbst.: 11.990, 12.170 mg CO₂, 2.325, 2.325 mg H₂O.

C₁₂H₁₁N. Ber. C 85.16, H 6.56. Gef. C 85.09, 85.46, H 6.77, 6.70.

Zur Darstellung des *p*-Nitrobenzoylderivats wurden die Lösungen von 26.7 mg Base und 35 mg *p*-Nitrobenzoylchlorid in wenig absol. Äther mit 5 ccm *n*. NaOH kräftig geschüttelt, über Nacht stehen gelassen, Petroläther zugefügt und abgesaugt. Die erhaltenen hellgelben Krystalle schmolzen nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 171.5°.

3.508 mg Sbst.: 9.220 mg CO₂, 1.480 mg H₂O.

C₁₉H₁₄O₃N₂. Ber. C 71.67, H 4.44. Gef. C 71.68, H 4.72.

Oxydation der Base II: 25.7 mg Base wurden in 20 ccm 0.5-proz. Schwefelsäure gelöst und nach und nach 8 ccm 1-proz. wäßriger KMnO₄-Lösung zugefügt (ber. 7 ccm). Dann wurde das Mangandioxyl-hydrat mit wenig SO₂-Wasser in Lösung gebracht und filtriert. Der Niederschlag wurde in Aceton gelöst und im Hochvakuum sublimiert. Schmp. und Misch-Schmp. mit Naphthalimid 300—302°. Auch aus dem Filtrat konnte durch Extraktion mit Äther und Hochvakuumsublimation noch etwas Naphthalimid isoliert werden.

Einwirkung von Palladium auf die Base II: 30 mg der reinsten Base II wurden mit 30 mg Palladiummohr (nach Willstätter) 5 Min. auf 150° (Metallbad-Temperatur) erhitzt, dann noch 30 Min. auf 200°. Das Reaktionsprodukt ließ sich bei 110—120°/1 mm vom Katalysator als hellgelbes, grün fluoreszierendes Öl übertreiben (26.1 mg). Es wurde in ätherischer Lösung mit einem Überschuß ätherischer Pikrinsäure gefällt und das Pikrat 2-mal aus Wasser umkristallisiert. Schmp. des Pikrats der Base III: 228—230° (Vak.-Röhrchen, unt. Zers.).

Das Pikrat wurde in 2-proz. Natronlauge gelöst, ausgeäthert, die erhaltene Ätherschicht nochmals mit verd. Lauge und dann mit Wasser gewaschen, mit Natriumchlorid getrocknet, eingedampft und die freie Base im Hochvakuum bei 100—110° (Luftbad) als farbloses Öl übergetrieben. Sie krystallisierte sofort und schmolz im Vak.-Röhrchen bei 47.5—48° (III).

4.270, 4.428 mg Sbst.: 13.320, 13.760 mg CO₂, 2.580, 2.680 mg H₂O.

C₁₂H₁₁N. Ber. C 85.16, H 6.56. Gef. C 85.07, 84.75, H 6.76, 6.77.

Auch rohe Basen II geben gute Ausbeuten an der Verbindung III.

Die Umsetzung der Base III mit *p*-Nitrobenzoylchlorid wurde wie oben bei der Base II ausgeführt, lieferte aber unveränderte Base III zurück.

Zur Darstellung des Jodmethylats wurden 28 mg Base III mit 0.5 ccm Methyljodid über Nacht stehen gelassen. Der hellgelbe krystalline Niederschlag schmolz bei 204—205° (Vak.-Röhrchen).

Das aus 28 mg der Base III erhaltene Jodmethylat wurde in etwas Wasser gelöst, 6 ccm 4-proz. wäßrige NaOH und 192 mg Ferricyankalium (gelöst in wenig Wasser) zugesetzt. Nach 2-stdg. Stehenlassen bei 20° wurde 5-mal ausgeäthert, der Äther eingedampft und der Rückstand bei 0.01 mm und 150—160° (Luftbad) übergetrieben. Das rohe, grün fluoreszierende Isochinolon krystallisierte langsam. Schmp. (aus Äther-Petroläther): 105—106°.

17.7 mg Base III wurden in 5 ccm 6-n. HCl gelöst und in der Hitze 1.2 ccm *m*-HCl₂-Lösung³⁾ zugefügt. Nach kurzem Erwärmen wurde abgekühlt. Das Anlagerungsprodukt, ein hellgelbes Krystallpulver, schmolz bei 134—135° (Vak.-Röhrchen).

189. Adolf Butenandt, Josef Schmidt-Thomé [und Hermann Paul: Umwandlung des Dehydro-androsterons in 17-*iso*-Progesteron und Progesteron.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Biochemie, Berlin-Dahlem.]
(Eingegangen am 26. April 1939.)

Vor etwa 3½ Jahren haben wir das 17-Äthyl-androstendiol(II) aus Dehydro-androsteron (I) durch Umsetzung mit Äthylmagnesiumjodid bereitet¹⁾ und in 17-Äthyl-testosteron übergeführt²⁾. Die Darstellung dieser Verbindungen erfolgte im Rahmen eines Arbeitsprogrammes, das die Umwandlung von Dehydro-androsteron(I) in Progesteron(X) zum Ziele hatte. Obwohl eine einfache Darstellung von Progesteron aus Dehydro-androsteron (und Cholesterin) inzwischen auf anderem Wege — durch die Verwendung des Dehydro-androsteron-cyanhydrins als Zwischenprodukt — erreicht ist³⁾, haben wir die Arbeiten am Äthyl-androstendiol und Äthyl-testosteron fortgesetzt, da uns die Abwandlung dieser leicht zugänglichen Stoffe aus mehrfachen Gründen Interesse zu bieten schien. Über einige im Rahmen dieser Untersuchungen dargestellte Umwandlungsprodukte des 17-Äthyl-testosterons ist vor Jahresfrist bereits berichtet worden⁴⁾.

Nunmehr ist es uns auch gegückt, das 17-Äthyl-androstendiol (II) in Progesteron (X) überzuführen. Der eingeschlagene Reaktionsweg bietet insofern besonderes Interesse, als er über das 17-*iso*-Pregnenolon (VIII) als Zwischenprodukt führt, das von A. Butenandt und G. Fleischer⁵⁾ früher durch Alkalibehandlung des normalen Pregnenolons⁶⁾ dargestellt wurde. G. Fleischer⁷⁾ hat damals gezeigt, daß 17-*iso*-Pregnenolon (VIII) durch Oxydation mit Chromsäure in Eisessiglösung unter intermediärem Schutz der Doppelbindung durch Anlagerung von Brom in Progesteron (X) übergeht. Jetzt ist es uns gelückt, 17-*iso*-Pregnenolon auch zu dem noch

¹⁾ A. Butenandt, H. Cobler u. J. Schmidt, B. **69**, 448 [1936].

²⁾ A. Butenandt u. J. Schmidt-Thomé, B. **69**, 882 [1936].

³⁾ A. Butenandt u. J. Schmidt-Thomé, B. **72**, 182 [1939].

⁴⁾ A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé u. H. Paul, B. **71**, 1313 [1938].

⁵⁾ A. Butenandt u. G. Fleischer, B. **70**, 96 [1937].

⁶⁾ A. Butenandt, U. Wesphal u. H. Cobler, B. **67**, 1611, 2085 [1934]; E. Fernholz, B. **67**, 2027 [1934]. ⁷⁾ G. Fleischer, Dissertat. Danzig 1936.