

EMIL BUCHTA und CLAUS W. SCHÄFER

Über die Succinoylierung des 6-Methoxy-1-äthyl-naphthalins¹⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg

(Eingegangen am 20. Dezember 1963)

Die FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion zwischen 6-Methoxy-1-äthyl-naphthalin (IX) und Bernsteinsäureanhydrid in Nitrobenzol führt zur β -[6-Methoxy-1-äthyl-naphthoyl-(5)]-propionsäure (Xb). Wird statt des Anhydrids das Bernsteinsäuremethylester-chlorid verwendet, dann entsteht in Nitrobenzol oder Tetrachloräthan ein Estergemisch, das in einen flüssigen und einen festen oder Anteil im Mengenverhältnis 1 : 4 getrennt werden kann. Der flüssige Ester liefert bei der Verseifung die Säure Xb, der feste β -[6-Methoxy-1-äthyl-naphthoyl-(4)]-propionsäure (XIb).

Zur Konstitutionsermittlung der Follikelhormone hat man auch die Alkalischmelze herangezogen. So erhielten E. A. DOISY und Mitarbb.²⁾ aus Östron eine Monocarbonsäure, deren richtige Bruttoformel und Struktur später von K. MIESCHER und Mitarbb.³⁾ festgelegt wurde und die sie zu Ehren ihres Erstentdeckers Doisynolsäure nannten. Das überraschende Ergebnis der Tierversuche war, daß diese Säure und auch die um zwei bzw. vier Wasserstoffatome ärmeren Säuren — die Monodehydro- und die Bisdehydro-doisynolsäure⁴⁾ — östrogen wirksam sind und in ihrer Stärke die Follikelhormone und alle bisher künstlich hergestellten Östrogene übertreffen. Schwächer wirksam ist die von A. HOREAU und Mitarbb.⁵⁾ synthetisierte α,α -Dimethyl- β -äthyl-allenolsäure, die nur noch die Ringe A und B des Equilenins enthält.

Diese Befunde werfen die Frage auf nach der östrogenen Wirksamkeit des noch nicht bekannten 6-Hydroxy-1-äthyl-2-[2-methyl-cyclopentanon-(1)-yl-(3)]-naphthalins, einer Verbindung, bei welcher der Ring C des Equilenins zwischen C-12 und C-13 reduktiv geöffnet ist. Einer der möglichen Wege zur Synthese dieser Substanz ist von uns¹⁾ skizziert worden. Als Schlüsselsubstanz für ihre Darstellung betrachten wir die β -[6-Methoxy-1-äthyl-naphthoyl-(2)]-propionsäure, die wir durch FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion zwischen 6-Methoxy-1-äthyl-naphthalin (IX)⁶⁾ und Bernsteinsäureanhydrid zu erhalten hofften. Die Succinoylierung von IX nimmt aber einen anderen Verlauf, worüber wir in der vorliegenden Arbeit berichten.

¹⁾ Teil der Dissertat. C. W. SCHÄFER, Univ. Erlangen-Nürnberg 1963.

²⁾ J. W. MC CORQUODALE, L. LEVIN, S. A. THAYER und E. A. DOISY, J. biol. Chemistry **101**, 753 [1933].

³⁾ K. MIESCHER, Helv. chim. Acta **27**, 1727 [1944]; J. HEER und K. MIESCHER, ebenda **28**, 156 [1945]; J. HEER, J. R. BILLETER und K. MIESCHER, ebenda **28**, 991 [1945].

⁴⁾ J. HEER, J. R. BILLETER und K. MIESCHER, Helv. chim. Acta **28**, 1342 [1945]; G. ANNER und K. MIESCHER, ebenda **29**, 586 [1946].

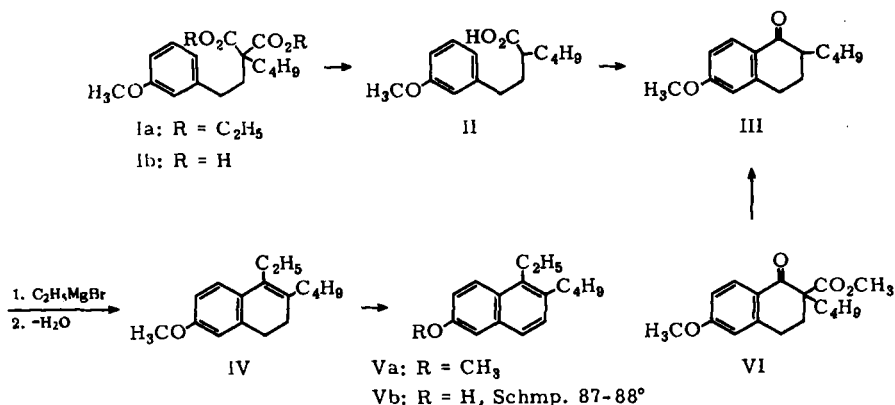
⁵⁾ A. HOREAU und J. JACQUES, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **222**, 1113 [1946]; R. COURRIER, A. HOREAU und J. JACQUES, C. R. Séances Soc. Biol. Filiales **141**, 159 [1947]; J. JACQUES und A. HOREAU, Bull. Soc. chim. France **1948**, 711.

⁶⁾ E. BUCHTA und H. BAYER, Liebigs Ann. Chem. **580**, 116 [1953].

Über die Succinoylierung des Nerolins gibt es eine ausführliche Literatur. Der $\text{CO} \cdot [\text{CH}_2]_2 \cdot \text{CO}_2\text{H}$ -Rest kann in drei Stellen eintreten, wobei in einem großen Ausmaß das Lösungsmittel (Nitrobenzol, CS_2 , Tetrachloräthan) die Orientierung beeinflusst⁷⁾.

Wir nahmen an, daß die in unserem Falle zusätzliche Äthylgruppe die Bildung der β -[6-Methoxy-1-äthyl-naphthoyl-(2)]-propionsäure begünstigen würde. Diese Annahme schien berechtigt, da wir bei der FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion von IX in Nitrobenzol nur eine Säure isolierten. Da jedoch die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches nicht leicht und außerdem verlustreich war, ersetzten wir das Bernsteinsäureanhydrid durch Bernsteinsäure-methylester-chlorid. Wir erhielten einen flüssigen Ester, der bei der Verseifung eine Säure vom Schmp. $143.5-144^\circ$ ergab, die mit der mit Bernsteinsäureanhydrid erhaltenen identisch ist. Bei sorgfältiger Aufarbeitung fanden wir später noch eine zweite Säure, deren C,H-Werte mit denen der obigen Säure übereinstimmten, deren Schmp. aber um 35° höher lag. Es gelang dann, durch fraktionierte Kristallisation in Methanol bei -60° einen zweiten Ester vom Schmp. 51 bis 51.5° zu isolieren, der zu einer Säure vom Schmp. $178.5-179^\circ$ verseift werden konnte. In Nitrobenzol liegt die Ausbeute an Estergemisch bei 53% , in Tetrachloräthan steigt sie auf 78% . In beiden Fällen ist das Verhältnis von flüssigem zu festem Ester $1:4$.

Für den Eintritt des $\text{CO} \cdot [\text{CH}_2]_2 \cdot \text{CO}_2\text{CH}_3$ -Restes in das 6-Methoxy-1-äthyl-naphthalin (IX) kommen nach theoretischen Überlegungen und auf Grund der Ergebnisse der Succinoylierung des Nerolins⁷⁾ die Stellen 2, 4 und 5 in Betracht. Keine der beiden Säuren ist die gewünschte β -[6-Methoxy-1-äthyl-naphthoyl-(2)]-propionsäure, denn sowohl das durch Abwandlung der Oxobuttersäure-Gruppierung und Entmethylierung der Säure vom Schmp. $143.5-144^\circ$ gebildete Hydroxy-äthyl-butyl-naphthalin (Schmp. $67-67.5^\circ$) als auch dasjenige (Schmp. $74-75^\circ$) der Säure vom Schmp. $178.5-179^\circ$ ist identisch mit dem durch folgende Synthese erhaltenen 6-Hydroxy-1-äthyl-2-butyl-naphthalin (Vb) vom Schmp. $87-88^\circ$.



Die Kondensation von β -[*m*-Methoxy-phenyl]-äthylbromid mit Natrium-butyl-malonsäure-diäthylester in Toluol ergab in etwa 75-proz. Ausbeute den β -(*m*-Meth-

⁷⁾ W. F. SHORT, H. STROMBERG und A. E. WILES, J. chem. Soc. [London] **1936**, 319; W. E. BACHMANN und W. J. HORTON, J. Amer. chem. Soc. **69**, 58 [1947]; M. GHOSAL und P. BAGCHI, Sci. and Cult. **19**, 49 [1953]; M. GHOSAL, J. org. Chemistry **25**, 1856 [1960].

oxy-phenyl)-äthyl]-butyl-malonsäure-diäthylester (Ia). Die Verseifung und Decarboxylierung lieferte die Säure II, die über das Säurechlorid mit SnCl_4 zum 6-Methoxy-2-butyl-tetralon-(1) (III) cyclisiert wurde. Leider konnten wir davon keine gute Analyse erhalten. Wir versuchten, ein 2,4-Dinitro-phenylhydrazon zu bilden, hatten aber — wahrscheinlich wegen sterischer Hinderung durch die C_4H_9 -Gruppe — keinen Erfolg. Hingegen gibt III ein Oxim vom Schmp. $87-88^\circ$. Zur Einführung der Äthylgruppe benutzten wir die GRIGNARD-Synthese, die E. BUCHTA und H. BAYER⁶⁾ schon für das 6-Methoxy-tetralon-(1) angewandt hatten. Es kam auch in unserem Falle zur sofortigen Wasserabspaltung aus dem zunächst gebildeten tertiären Alkohol unter Bildung des 6-Methoxy-1-äthyl-2-butyl-3,4-dihydro-naphthalins (IV). Die Dehydrierung führten wir mit Schwefel durch und die Ätherspaltung mit Jodwasserstoffsäure in Eisessig.

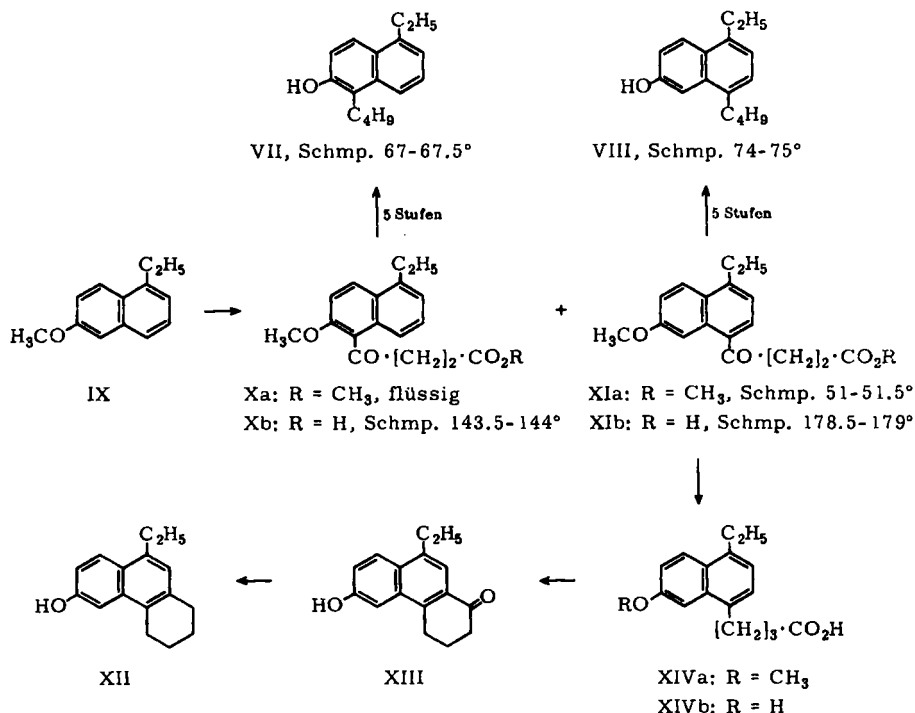
Um sicher zu sein, daß der Verbindung vom Schmp. $87-88^\circ$ wirklich die Konstitution Vb zukommt und der Ringschluß der Säure II nicht in *o*-Stellung zur CH_3O -Gruppe erfolgte, stellten wir III noch auf einem zweiten Weg dar. Den 6-Methoxy-tetralon-(1)-carbonsäure-(2)-methylester⁸⁾ führten wir in die Natriumverbindung über und kondensierten mit Butylbromid zum Ketoester VI, dessen Spaltung mit konz. Salzsäure in Eisessig in guter Ausbeute III mit richtigen C,H-Werten ergab. Das so gewonnene Produkt ist identisch mit dem durch Ringschluß von II erhaltenen (Misch-Schmp. der Oxime).

Nun war eine Aussage über die Struktur der beiden Säuren zu machen. Die vom Schmp. $178.5-179^\circ$ ist als β -[6-Methoxy-1-äthyl-naphthoyl-(4)]-propionsäure (XIb) zu formulieren, da sie über mehrere Stufen in 6-Hydroxy-9-äthyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren (XII) übergeführt werden konnte. Bei der Säure vom Schmp. $143.5-144^\circ$ handelt es sich dann um die β -[6-Methoxy-1-äthyl-naphthoyl-(5)]-propionsäure (Xb), was auch mit der Beobachtung übereinstimmt, daß die daraus durch CLEMMENSEN-MARTIN-Reduktion gebildete γ -[6-Methoxy-1-äthyl-naphthyl-(5)]-buttersäure sich mit wasserfreier Flußsäure nicht cyclisieren ließ. Das Hydroxy-äthyl-butyl-naphthalin vom Schmp. $67-67.5^\circ$ ist demgemäß 6-Hydroxy-1-äthyl-5-butyl-naphthalin (VII) und dasjenige vom Schmp. $74-75^\circ$ 6-Hydroxy-1-äthyl-4-butyl-naphthalin (VIII).

Zur Charakterisierung des 6-Hydroxy-9-äthyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthrens (XII) verglichen wir die UV- und IR-Spektren¹⁾ mit denen des 9-Äthyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthrens, die D. CAGNIANT und P. CAGNIANT⁹⁾ vor einigen Jahren veröffentlichten. Beide Verbindungen zeigen ein Maximum von vergleichbaren $\log \epsilon$ -Werten bei $234 \text{ m}\mu$. Der zwischen 282 und $290 \text{ m}\mu$ angegebene Bereich⁹⁾ ist in unserem Falle durch den bathochromen Einfluß der 6-ständigen Hydroxyl-Gruppe etwas in das langwelligere Gebiet verschoben und durch ein Minimum bei $295 \text{ m}\mu$ unterbrochen, so daß wir zwei Maxima bei 300 und $287.5 \text{ m}\mu$ erhalten haben. Auch hier stimmen die $\log \epsilon$ -Werte gut überein. Bei $310 \text{ m}\mu$ hat XII kein entsprechendes Maximum; zu erwähnen ist, daß dieses Maximum beim Ersatz des C_2H_5 -Restes durch längere Ketten sowie im Falle der 9,10-Dimethyl-Verbindung verschwindet. Dem Maximum bei $325 \text{ m}\mu$ steht — wieder durch die OH-Gruppe beeinflusst — bei XII ein solches von $340 \text{ m}\mu$ gegenüber.

⁸⁾ W. E. BACHMANN und D. G. THOMAS, J. Amer. chem. Soc. **64**, 95 [1942].

⁹⁾ Bull. Soc. chim. France **1957**, 1403.



Der Vergleich der IR-Spektren zeigt ebenfalls gute Übereinstimmung. D. CAGNIANT und P. CAGNIANT fanden für 9-Alkyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthrene eine charakteristische Bande bei 1515–1520 und ein Dublett bei 1610–1625/cm. Unsere Verbindung zeigt eine Bande bei 1519 und ein Dublett zwischen 1603 und 1620/cm.

Herrn Prof. Dr. A. STEINHOFFER, BADISCHE ANILIN- & SODA-FABRIK, dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE und der VAN'T HOFF-STIFTUNG danken wir für die Unterstützung der Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE*)

β-[6-Methoxy-1-äthyl-naphthoyl-(5)]-propionsäure (Xb)

a) Aus 6-Methoxy-1-äthyl-naphthalin (IX) und Bernsteinsäureanhydrid: In einem 500-ccm-Dreihalskolben werden unter Eiskühlung und Rühren 11 g Bernsteinsäureanhydrid und 18.6 g IX abwechselnd binnen 30 Min. zu einer Lösung von 26.7 g wasserfreiem, gepulvertem Aluminiumchlorid in 100 g trockenem Nitrobenzol gegeben. Dann entfernt man das Kältebad, rührt noch 30 Min. und läßt anschließend 100 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Man zersetzt mit 90 g Eis und 25 ccm konz. Salzsäure, destilliert das Nitrobenzol mit Wasserdampf ab und versetzt den schwarzen, teerigen Rückstand mit 10-proz. Natriumcarbonatlösung, wobei er sich vollständig löst. Man läßt diese Lösung in verd. Schwefelsäure tropfen und kocht die als klebriger, schwarzer Kuchen ausgefallene Säure Xb wiederholt mit heißem Benzol aus. Die vereinigten Benzolphasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel wird

*) Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

abdestilliert und der schwarze, teerige Rückstand aus Methanol zu einem rotbraunen Pulver umkristallisiert. Aus 30-proz. Essigsäure unter Zusatz von Tierkohle farblose Nadeln vom Schmp. 143.5–144°. Ausb. 4.0 g (14% d. Th.).

$C_{17}H_{18}O_4$ (286.3) Ber. C 71.31 H 6.34 Gef. C 71.40 H 6.42

b) *Aus Xa durch Verseifung*: In einem 500-ccm-Rundkolben werden 30 g *Xa* 8 Stdn. unter Rückfluß im Wasserbad mit einer Lösung von 25 g *Kaliumhydroxyd* in 250 ccm Methanol erhitzt. Nach Erkalten zieht man das Methanol i. Vak. ab, löst den Rückstand in Wasser und läßt die Lösung in verd. Schwefelsäure eintropfen, wobei sich *Xb* als bräunliches Öl abscheidet. Man nimmt in Essigester auf, trocknet über Na_2SO_4 , destilliert das Lösungsmittel ab und kristallisiert den Rückstand aus Benzol um. Nach 2maligem Umkristallisieren aus 30-proz. Essigsäure — das erste Mal unter Zusatz von Tierkohle — schmelzen die farblosen Nadeln bei 143.5–144°. Ausb. 15 g (52% d. Th.). Misch-Schmp. mit der nach a) dargestellten Säure ohne Depression.

$C_{17}H_{18}O_4$ (286.3) Ber. C 71.31 H 6.34 Gef. C 71.23 H 6.11

β -[6-Methoxy-1-äthyl-naphthoyl-(5)]-propionsäure-methylester (*Xa*) und β -[6-Methoxy-1-äthyl-naphthoyl-(4)]-propionsäure-methylester (*XIa*)

a) *In Nitrobenzol*: In einem 500-ccm-Dreihalskolben (Rührer, Tropftrichter und $CaCl_2$ -Rohr) läßt man unter Eis/Kochsalz-Kühlung und gutem Rühren zur Lösung von 37.2 g 6-Methoxy-1-äthyl-naphthalin (*IX*) und 33 g *Bernsteinsäure-methylester-chlorid* in 20 ccm trockenem Nitrobenzol innerhalb von 45 Min. eine Lösung von 29.4 g wasserfreiem, gepulvertem Aluminiumchlorid in 140 ccm Nitrobenzol tropfen. Dann wird noch 1 Stde. unter Kühlung und hernach 2 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zersetzen mit 120 g Eis und 40 ccm konz. Salzsäure wird die Nitrobenzol-Phase abgetrennt, die wäßr. Schicht mehrmals mit Äther ausgeschüttelt, und die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen der Lösungsmittel i. Vak. geht bei Sdp.₁₀ 160–165° eine Substanz über, die aus Methanol bei 56° schmilzt und unverändertes *IX* ist (9 g). Der Rückstand wird i. Hochvak. destilliert. Bei Sdp._{0.03} 170–181° gehen 32 g (53% d. Th.) eines Gemisches der beiden Methylester als zähe, gelbe Flüssigkeit über, das sich folgendermaßen trennen läßt. Man löst in Methanol und kühlt mit Aceton/Trockeneis auf –80°, wobei beide Ester fest und unlöslich in Methanol werden. Beim langsamen Erwärmen auf etwa –60° wird der Ester *Xa* flüssig und löst sich in Methanol, während *XIa* fest bleibt und rasch abgesaugt wird. Nach Eindampfen des Filtrats bleibt der flüssige Ester *Xa* mit geringen Anteilen des gelösten festen Esters *XIa* zurück. Durch Wiederholung dieser Prozedur gelingt es, die beiden Ester quantitativ zu trennen.

Zur weiteren Reinigung löst man *XIa* in Methanol, kühlt auf –60° und saugt die farblosen Nadeln sofort ab. Ausb. 25.5 g (42% d. Th.) vom Schmp. 51–51.5°.

$C_{18}H_{20}O_4$ (300.3) Ber. C 71.98 H 6.71 Gef. C 72.12 H 6.76

Nach der Redestillation siedet *Xa* bei 184–185°/0.01 Torr. Ausb. 6.5 g (11% d. Th.).

$C_{18}H_{20}O_4$ (300.3) Ber. C 71.98 H 6.71 Gef. C 71.86 H 6.87

b) *In Tetrachloräthan*: In einem 500-ccm-Dreihalskolben (Rührer und $CaCl_2$ -Rohr) werden unter Eis/Kochsalz-Kühlung zu einer Lösung von 37.2 g *IX* und 33 g *Bernsteinsäure-methylester-chlorid* in 150 ccm trockenem Tetrachloräthan innerhalb von 45 Min. portionsweise 29.4 g wasserfreies, gepulvertes Aluminiumchlorid gegeben. Dabei tritt Erwärmung auf und entweicht Chlorwasserstoff. Man sorgt dafür, daß die Innentemperatur nicht über 0° ansteigt. Dann wird noch 1 Stde. unter Kühlung und 2 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Unter Außenkühlung wird mit 120 g Eis und 40 ccm konz. Salzsäure zersetzt, die organische

Phase abgetrennt und die wäßr. 3 mal mit Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 und Abziehen der Lösungsmittel i. Vak. geht bei Sdp.₁₀ 160—165° unverändertes IX über; aus Methanol Schmp. 56° (3 g). Die Hochvak.-Destillation liefert 47 g (78% d. Th.) Estergemisch, eine zähe, gelbe Flüssigkeit vom Sdp._{0.03} 170—181°. Trennung der Ester, wie unter a) beschrieben. *Xa*: Ausb. 9.5 g (16% d. Th.); *XIa*: 37.5 g (62% d. Th.).

Die Identität der beiden Ester wird bei *XIa* durch den Misch-Schmp. und bei *Xa* durch Misch-Schmp. der daraus durch Verseifung erhaltenen β -[6-Methoxy-1-äthyl-naphthoyl-(5)]-propionsäure (*Xb*) bewiesen.

γ -[6-Methoxy-1-äthyl-naphthyl-(5)]-buttersäure: In einem 500-ccm-Schliffkolben werden 10 g *Xb*, 35 ccm Toluol, 10 ccm konz. Salzsäure, 18 ccm Wasser und 20 g amalgamierte, dünne Zink-Späne auf dem Drahtnetz kräftig unter Rückfluß erhitzt. Alle 2 Stdn. fügt man 10 ccm konz. Salzsäure hinzu und hält die Reduktion insgesamt 16 Stdn. in Gang. Dann wird die wäßr. Phase mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt, die Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand wird in 10-proz. Natriumcarbonatlösung aufgenommen und diese Lösung in verd. Schwefelsäure eingetropft, wobei sich die *Buttersäure* als farblose, schmierige Masse abscheidet. Man schüttelt mehrmals mit Äther aus, trocknet die äther. Lösung über Na_2SO_4 , zieht das Lösungsmittel ab und destilliert den Rückstand aus einem Säbelkolben i. Hochvak.; Sdp._{0.01} 160—170°. Nach 2maligem Umkristallisieren aus 30-proz. Essigsäure — das erste Mal unter Zusatz von Tierkohle — erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 131—132°. Ausb. 7.0 g (74% d. Th.).

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (272.3) Ber. C 74.97 H 7.40 Gef. C 74.91 H 7.45

4-[6-Methoxy-1-äthyl-naphthyl-(5)]-butanol-(1): In einem 500-ccm-Dreihalskolben (Tropftrichter, Rückflußkühler mit CaCl_2 -Rohr und Rührer) wird die Suspension von 1.0 g gepulvertem LiAlH_4 in 100 ccm absol. Äther $\frac{1}{2}$ Stde. gerührt. Dazu gibt man innerhalb von 30 Min. die Aufschlammung von 3.5 g vorstehender *Säure* in 100 ccm absol. Äther, wobei der Äther zum leichten Sieden kommt. Dann wird noch im Wasserbad 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und nach Erkalten unter Außenkühlung nacheinander vorsichtig mit 1 ccm Wasser, 1 ccm 15-proz. Natronlauge und 3 ccm Wasser versetzt. Man rührt 30 Min., saugt vom Hydroxydschlamm ab und erhält nach Abdestillieren des Äthers ein farbloses, kristallines Produkt, das nach 2maligem Umkristallisieren aus 50-proz. Methanol lange, verfilzte Nadeln vom Schmp. 51.5—52° bildet. Ausb. 3.0 g (90% d. Th.).

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (258.3) Ber. C 79.03 H 8.58 Gef. C 79.40 H 8.56

4-[6-Methoxy-1-äthyl-naphthyl-(5)]-butanol-(1)-tosylat: Zu einer mit Eis/Kochsalz gekühlten Lösung von 1.0 g des vorstehenden *Alkohols* in 10 ccm trockenem Pyridin wird unter Schütteln portionsweise eine Lösung von 830 mg *p*-Toluolsulfochlorid in 5 ccm trockenem Pyridin gegeben. Man läßt 20 Stdn. bei Raumtemperatur stehen und gießt dann auf ein Gemisch aus Eis und verd. Schwefelsäure. Es scheidet sich ein gelbliches Öl ab, das in Äther aufgenommen wird. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Abdestillieren des Äthers verbleibt ein gelbliches Öl, das beim Anreiben mit Petroläther und sehr wenig Äther fest wird. Es wird zuerst aus Petroläther und dann 2mal aus Äthanol umkristallisiert; farblose Nadeln vom Schmp. 77.5—78°. Ausb. 1.5 g (95% d. Th.).

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{S}$ (412.5) Ber. C 69.87 H 6.84 S 7.79 Gef. C 70.10 H 7.01 S 7.70

6-Methoxy-1-äthyl-5-butyl-naphthalin: 2.0 g des obigen *Tosylats*, 2 g gepulvertes LiAlH_4 und 200 ccm absol. Di-n-butyläther werden in einem 500-ccm-Dreihalskolben (Rührer und Rückflußkühler) im Ölbad vorsichtig auf 130—140° erhitzt und unter Rühren 3—4 Stdn. bei dieser Temperatur gehalten. Nach dem Erkalten wird unter Außenkühlung nacheinander mit 2 ccm Wasser, 2 ccm 15-proz. Natronlauge und 6 ccm Wasser vorsichtig versetzt. Dann

rührt man noch 30 Min. und saugt vom Hydroxydschlamm ab. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und das zurückbleibende gelbliche Öl i. Hochvak. rektifiziert; Sdp._{0.01} 122°. Ausb. 1.5 g (85% d. Th.).

C₁₇H₂₂O (242.3) Ber. C 84.25 H 9.15 Gef. C 84.34 H 9.02

6-Hydroxy-1-äthyl-5-butyl-naphthalin (VII): In einem 250-ccm-Rundkolben werden 2.00 g des vorstehenden *Methyläthers*, 30 ccm *Jodwasserstoffsäure* (d₂₀ 1.70) und 100 ccm Eisessig 2 Stdn. im Ölbad (130–145°) unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird in 800 ccm Wasser gegossen, 3 mal mit Äther ausgeschüttelt, die vereinigten äther. Phasen werden 2 mal mit Natriumthiosulfatlösung bis zur Entfärbung geschüttelt und über Na₂SO₄ getrocknet. Man nimmt die nach Abdestillieren des Äthers verbleibende dunkelgefärbte, viskose Flüssigkeit in Methanol auf, kocht mit Tierkohle, kühlt ab, filtriert und befreit vom Methanol. Der Rückstand wird beim Anreiben kristallin, und nach 2maligem Umkristallisieren aus Petroläther erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 67–67.5°. Ausb. 1.75 g (davon 0.25 g aus der Mutterlauge) (93% d. Th.).

C₁₆H₂₂O (228.3) Ber. C 84.16 H 8.83 Gef. C 83.84 H 8.58

β-[6-Methoxy-1-äthyl-naphthyl-(4)]-propionsäure (XIb): In einem 250-ccm-Rundkolben werden 15.0 g *XIa* mit einer Lösung von 14 g *Kaliumhydroxyd* in 150 ccm Methanol durch 12stdg. Kochen unter Rückfluß (Wasserbad) verseift. Nach dem Erkalten wird das Methanol i. Vak. entfernt, der orangefarbene, schmierige Rückstand in Wasser gelöst, filtriert und dann in verd. Schwefelsäure getropft, wobei sich *XIb* als farbloses, festes Produkt abscheidet. Man saugt ab, wäscht mit Wasser, trocknet im Vakuum-Exsikkator und kristallisiert aus Äthanol um; farblose Kristalle vom Schmp. 178.5–179°. Ausb. 13.7 g (96% d. Th.).

C₁₇H₁₈O₄ (286.3) Ber. C 71.31 H 6.34 Gef. C 71.42 H 6.34

γ-[6-Methoxy-1-äthyl-naphthyl-(4)]-buttersäure (XIVa): Die CLEMMENSEN-MARTIN-Reduktion von *XIb* wird analog der Darstellung der isomeren Naphthyl-(5)-buttersäure (s. oben) durchgeführt (gleiche Mengen Substanz, amalgamierte Zinkspäne und Lösungsmittel), nur mit dem Unterschied, daß nach Entfernen der Lösungsmittel die rohe Säure in 10-proz. Kalilauge aufgenommen wird. Sdp._{0.01} 160–170°. Aus 80-proz. Methanol farblose Nadeln vom Schmp. 118–119°. Ausb. 8.5 g (90% d. Th.).

C₁₇H₂₀O₃ (272.3) Ber. C 74.97 H 7.40 Gef. C 75.20 H 7.18

4-[6-Methoxy-1-äthyl-naphthyl-(4)]-butanol-(1): Die LiAlH₄-Reduktion der vorstehenden *Säure* geschieht analog der auf Seite 1313 beschriebenen Verbindung (doppelter Ansatz). Nach 2maligem Umkristallisieren des Rohprodukts aus Petroläther erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 37–37.5°. Ausb. 6.0 g (90% d. Th.).

C₁₇H₂₂O₂ (258.3) Ber. C 79.03 H 8.58 Gef. C 79.16 H 8.60

4-[6-Methoxy-1-äthyl-naphthyl-(4)]-butylbromid: In einem 250-ccm-Dreihalskolben (Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter) werden 9.0 g des vorstehenden *Alkohols* in 70 ccm absol. Benzol gelöst. Nach Kühlen im Eisbad läßt man unter kräftigem Rühren eine Lösung von 5 g *PBr₃* in 70 ccm Benzol zutropfen. Man rührt noch 2 Stdn. bei 0° und weitere 3 Stdn. im Wasserbad bei 60°. Dann wird auf Eis gegossen, die organische Phase abgetrennt, nacheinander mit verd. Natronlauge, verd. Salzsäure und Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibt eine gelbe, viskose Flüssigkeit, die i. Hochvak. destilliert wird; Sdp._{0.02} 155–160°. Ausb. 6.0 g (54% d. Th.).

C₁₇H₂₁BrO (321.2) Ber. C 63.55 H 6.59 Br 24.87 Gef. C 64.00 H 6.64 Br 23.97

6-Methoxy-1-äthyl-4-butyl-naphthalin: In einem 500-ccm-Vierhalskolben (Rührer, Rückflußkühler, Tropftrichter und Thermometer) werden 6.0 g des vorstehenden *Bromids*, 6 g

gepulvertes $LiAlH_4$ und 300 ccm absol. Di-n-butyläther unter Rühren im Ölbad langsam auf 120° (Innentemperatur!) erhitzt und 4 Stdn. bei dieser Temperatur gehalten. Unter Außenkühlung wird nacheinander vorsichtig mit 6 ccm Wasser, 6 ccm 15-proz. Natronlauge und 18 ccm Wasser versetzt. Dann rührt man noch 30 Min., saugt vom Hydroxydschlamm ab und wäscht ihn gut mit Di-n-butyläther. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der gelbe, viskose Rückstand i. Hochvak. destilliert; Sdp._{0.02} 117–125°. Ausb. 4.1 g (91% d. Th.).

$C_{17}H_{22}O$ (242.3) Ber. C 84.25 H 9.15 Gef. C 84.51 H 9.19

6-Hydroxy-1-äthyl-4-butyl-naphthalin (VIII): 3.0 g des vorstehenden *Methyläthers*, 45 ccm *Jodwasserstoffsäure* (d_{20} 1.70) und 150 ccm Eisessig werden in einem 250-ccm-Rundkolben im Ölbad (130–145°) 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung geschieht analog dem Isomeren VII. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Petroläther schmelzen die farblosen Nadeln bei 74–75°. Ausb. 2.6 g (93% d. Th.).

$C_{16}H_{20}O$ (228.3) Ber. C 84.16 H 8.83 Gef. C 84.15 H 8.63

[β -(*m*-Methoxy-phenyl)-äthyl]-butyl-malonsäure-diäthylester (Ia): In einem 1-l-Rundkolben werden 7 g granuliertes Natrium, 240 ccm absol. Toluol und 70 g *Butylmalonsäure-diäthylester* im Ölbad (140–150°) 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach kurzem Abkühlen gibt man zu der klaren Lösung 66 g β -(*m*-Methoxy-phenyl)-äthylbromid in 77 ccm absol. Toluol und erhitzt 13 Stdn. unter Rückfluß, wobei nach kurzer Zeit die Abscheidung von Natriumbromid beginnt. Man kühlt ab, versetzt mit 150 ccm Wasser und arbeitet wie üblich auf. Farblose Flüssigkeit vom Sdp._{0.05} 159–161°. Ausb. 80 g (74% d. Th.).

$C_{20}H_{30}O_5$ (350.4) Ber. C 68.54 H 8.63 Gef. C 68.61 H 8.53

[β -(*m*-Methoxy-phenyl)-äthyl]-butyl-malonsäure (Ib): 80 g Ia werden in einem 1-l-Rundkolben mit einer Lösung von 58.2 g *Kaliumhydroxyd* in 500 ccm Methanol im Wasserbad 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man destilliert die Hauptmenge des Methanols ab und erhält eine sirupöse Masse, die beim Abkühlen erstarrt. Man löst in wenig Wasser und läßt in verd. Schwefelsäure eintropfen, wobei sich Ib als Öl abscheidet. Man nimmt in Äther auf, trocknet über Na_2SO_4 , destilliert das Lösungsmittel ab, zuletzt i. Vak., und erhält farblose Kristalle, die aus Benzol bei 113–114° schmelzen. Ausb. 67 g (98% d. Th.).

$C_{16}H_{22}O_5$ (294.3) Ber. C 65.29 H 7.53 Gef. C 65.63 H 7.45

α -Butyl- γ -(*m*-methoxy-phenyl)-buttersäure (II): 67 g rohes Ib werden in einem 250-ccm-Rundkolben im Ölbad langsam auf 150–160° erhitzt. Die CO_2 -Abspaltung ist nach etwa 1 Stde. beendet. Der ölige Rückstand wird anschließend fraktioniert; farblose Flüssigkeit vom Sdp._{0.05} 160–162°. Ausb. 52 g (91% d. Th.) II.

$C_{15}H_{22}O_3$ (250.3) Ber. C 71.97 H 8.86 Gef. C 72.18 H 8.79

6-Methoxy-2-butyl-tetralon-(1) (III)

a) *Durch Cyclisierung von II*: In einem 500-ccm-Zweihalskolben werden 52 g feingepulvertes PCl_5 portionsweise zu einer Lösung von 52 g II in 190 ccm absol. Benzol gegeben. Nach 2stdg. Rühren und anschließendem Kühlen im Eisbad wird das gebildete Säurechlorid von II durch Behandeln mit einer gekühlten Lösung von 36.6 ccm $SnCl_4$ in 100 ccm absol. Benzol cyclisiert, wobei sofort ein cremefarbener Niederschlag ausfällt. Man rührt im Eisbad 15 Min. und gießt dann auf ein Gemisch aus 200 g Eis, 190 ccm konz. Salzsäure und 190 ccm Äther. Nachdem die gelbe Masse in Lösung gegangen ist, wird noch Äther zugegeben. Die organische Phase wird 3 mal mit 10-proz. Salzsäure, 1 mal mit Wasser, 2 mal mit 10-proz. Natronlauge und mehrmals mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 werden die Lösungsmittel entfernt und der Rückstand wird i. Hochvak. destilliert; grünlichgelbe Flüssigkeit vom Sdp._{0.01} 134–136°. Ausb. 45 g (93% d. Th.).

$C_{15}H_{20}O_2$ (232.3) Ber. C 77.55 H 8.68 Gef. C 76.81 H 8.44

Oxim: 2.0 g *III* und 2.0 g *Hydroxylaminhydrochlorid* werden mit 25 ccm trockenem Pyridin im siedenden Wasserbad $2\frac{1}{2}$ Stdn. erhitzt. Man kühlt ab, gießt auf ein Gemisch aus 40 g Eis und 40 ccm konz. Schwefelsäure und saugt nach einiger Zeit die ausgefallenen Kristalle ab. Nach 3maligem Umkristallisieren aus 80-proz. Methanol — das erste Mal unter Zusatz von Tierkohle — schmelzen die farblosen Nadeln bei 87–88°. Ausb. 2.0 g (93% d. Th.).

$C_{15}H_{21}NO_2$ (247.3) Ber. C 72.84 H 8.56 N 5.66 Gef. C 72.51 H 8.49 N 5.71

b) *Durch Ketonspaltung von VI*: In einem 250-ccm-Rundkolben werden 11.0 g *VI*, 25 ccm konz. Salzsäure, 50 ccm Eisessig und 25 ccm Wasser 24 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit dem 3fachen Vol. Wasser verdünnt und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten äther. Lösungen werden zuerst mit Natriumhydrogencarbonatlösung und dann mit Wasser neutral gewaschen. Man trocknet über Na_2SO_4 , zieht den Äther ab und destilliert den Rückstand i. Hochvak. Der Vorlauf vom Sdp._{0.01} 100–125° wird verworfen und die Hauptfraktion vom Sdp._{0.01} 125–130° redestilliert. Man erhält 7.9 g (90% d. Th.) einer hellgelben Flüssigkeit vom Sdp._{0.01} 125–128°.

$C_{15}H_{20}O_2$ (232.3) Ber. C 77.55 H 8.68 Gef. C 77.68 H 8.56

Ein Teil wird, wie oben angegeben, in das *Oxim* übergeführt und umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 87–88°; Misch-Schmp. ohne Depression.

$C_{15}H_{21}NO_2$ (247.3) Ber. C 72.84 H 8.56 N 5.66 Gef. C 72.98 H 8.54 N 5.85

6-Methoxy-1-äthyl-2-butyl-3,4-dihydro-naphthalin (IV): Zu der in einem 500-ccm-Dreihalskolben (Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter) aus 2.5 g *Magnesium*-Spänen und 11 g *Äthylbromid* in 50 ccm absol. Äther bereiteten GRIGNARD-Lösung läßt man unter Rühren eine Lösung von 11 g *III* in 125 ccm absol. Äther fließen, wobei der Äther zum Sieden kommt. Anschließend erhitzt man noch 1 Stde. unter Rühren und Rückfluß, zersetzt dann mit Eis und verd. Schwefelsäure, trennt die organische Phase ab, äthert die wäbr. mehrmals aus, trocknet die vereinigten äther. Lösungen über Na_2SO_4 , zieht den Äther ab und destilliert den Rückstand i. Hochvak.; farblose Flüssigkeit vom Sdp._{0.01} 129–131°. Man nimmt in 100 ccm Petroläther/Benzol (3:1) auf und läßt durch eine Säule von basischem Aluminiumoxid (nach Woelm; Akt.-St. I) laufen. Das Lösungsmittelgemisch wird abgedampft und der Rückstand über eine Vigreux-Kolonne destilliert; farblose Flüssigkeit vom Sdp._{0.01} 123–124°. Ausb. 10 g (86% d. Th.).

$C_{17}H_{24}O$ (244.4) Ber. C 83.55 H 9.90 Gef. C 83.47 H 9.76

6-Methoxy-1-äthyl-2-butyl-naphthalin (Va): In einem Schliffkölbchen mit Steigrohr werden 4.35 g *IV* und 560 mg gepulverter *Stangenschwefel* im Ölbad erhitzt. Bei 185° beginnt die H_2S -Entwicklung; innerhalb von einer Stde. wird die Temperatur auf 210° gesteigert und am Schluß nach 5 Min. bei 250° gehalten. Nach dem Abkühlen wird in 100 ccm Petroläther/Benzol (3:1) aufgenommen, mit Tierkohle gekocht, filtriert, durch eine Säule von basischem Aluminiumoxid (nach Woelm; Akt.-St. I) chromatographiert, das Lösungsmittelgemisch entfernt und der Rückstand i. Hochvak. destilliert; gelbes Öl vom Sdp._{0.02} 118–120°. Ausb. 3.33 g (77% d. Th.).

$C_{17}H_{22}O$ (242.4) Ber. C 84.25 H 9.15 Gef. C 83.88 H 9.23

6-Hydroxy-1-äthyl-2-butyl-naphthalin (Vb): 2.00 g *Va*, 30 ccm *Jodwasserstoffsäure* (d_{20} 1.70) und 100 ccm Eisessig werden in einem 250-ccm-Rundkolben im Ölbad (130–145°) 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung geschieht analog dem oben beschriebenen Isomeren VII. Aus Petroläther schwach bräunliche Nadeln vom Schmp. 87–88°. Ausb. 1.75 g (davon 0.25 g aus der Mutterlauge) (93% d. Th.).

$C_{16}H_{20}O$ (228.3) Ber. C 84.16 H 8.83 Gef. C 84.06 H 8.64

6-Methoxy-2-butyl-2-methoxycarbonyl-tetralon-(1) (VI): Eine aus 10 g Natrium in 200 ccm absol. Methanol bereitete *Natriummethylat*-Lösung wird mit der Lösung von 25 g *6-Methoxy-tetralon-(1)-carbonsäure-(2)-methylester* in 50 ccm absol. Methanol und 100 ccm absol. Toluol 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Man kühlt ab, gibt 72.7 g *Butylbromid* hinzu und kocht 7 Stdn. unter Rückfluß. Nach Erkalten wird mit 30-proz. Essigsäure neutralisiert und auf dem Wasserbad bis fast zur Trockene abgedampft. Benzol und Wasser werden zugegeben, und die wäßrige Phase wird 2 mal mit Benzol ausgeschüttelt. Man wäscht die vereinigten Benzollösungen zuerst mit Natriumhydrogencarbonatlösung und dann mit Wasser, trocknet über Na_2SO_4 , entfernt das Benzol und destilliert den Rückstand i. Hochvak. Bis $\text{Sdp}_{0.03}$ 140° geht etwas Ausgangsester über, zwischen 140 und 150°/0.02 Torr erhält man die Hauptfraktion, die nach der Redestillation bei $\text{Sdp}_{0.02}$ 148–150° als hellgelbe, viskose Flüssigkeit übergeht. Ausb. 16 g (52% d. Th.).

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (290.3) Ber. C 70.32 H 7.64 Gef. C 69.89 H 7.23

γ -[6-Hydroxy-1-äthyl-naphthyl-(4)]-buttersäure (XIVb): 2.00 g *XIVa*, 30 ccm *Jodwasserstoffsäure* (d_{20} 1.70) und 100 ccm Eisessig werden in einem 250-ccm-Schliffkolben im Ölbad (130–145°) 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten gießt man in 800 ccm Wasser, saugt die sich nach einiger Zeit abscheidenden Blättchen ab, wäscht gut mit Wasser und trocknet im Vakuum-Exsikkator. Es wird 2 mal aus 30-proz. Essigsäure — das erste Mal unter Zusatz von Tierkohle — umkristallisiert; farblose Blättchen vom Schmp. 159–160°. Ausb. 1.75 g (92% d. Th.).

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (258.3) Ber. C 74.39 H 7.02 Gef. C 74.48 H 6.93

1-Oxo-6-hydroxy-9-äthyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (XIII): 1.75 g fein gepulverte Säure *XIVb* werden in einer verschraubbaren 50-ccm-Polyäthylenflasche mit 17 ccm wasserfreier *Flußsäure* übergossen und nach vorsichtigem Umschütteln wird die Flasche 24 Stdn. mit locker aufgesetztem Verschuß bei Raumtemperatur stehengelassen. Die überschüss. Flußsäure wird anschließend abgeblasen und der Rückstand mit gesätt. Kaliumcarbonatlösung alkalisch gemacht, wobei man die Substanz sorgfältig zerdrückt. Es wird abgesaugt, das rohe Keton in Äther aufgenommen, die äther. Lösung zur Entfernung von Ausgangssäure mit gesätt. Natriumcarbonatlösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers verbleibt ein fester Rückstand, der 3 mal aus Benzol — das erste Mal unter Zusatz von Tierkohle — umkristallisiert wird; blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 154–155°. Ausb. 1.5 g (94% d. Th.).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (240.3) Ber. C 79.97 H 6.71 Gef. C 80.18 H 6.55

6-Hydroxy-9-äthyl-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (XII): In einem 100-ccm-Rundkolben mit Steigrohr werden 850 g *XIII* mit einem Gemisch aus 3 ccm 80-proz. *Hydrazinhydrat*, 750 mg Kaliumhydroxyd und 15 ccm Diäthylenglykol im Ölbad bei 155° 90 Min. unter Rückfluß gekocht. Anschließend werden überschüss. Hydrazinhydrat und Wasser durch Abnahme des Steigrohrs und gleichzeitige Steigerung der Ölbadtemperatur auf 200° entfernt. Man hält solange bei dieser Temperatur, bis im Reaktionsgemisch 190° erreicht sind. Dann erhitzt man 3 Stdn. unter Rückfluß (Ölbadtemperatur 255–260°). Nach dem Erkalten wird in verd. Schwefelsäure gegossen, wobei sich ein festes, gelbbraunes Produkt abscheidet, das abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum-Exsikkator getrocknet wird. Man kristallisiert 3 mal aus 50-proz. Essigsäure — das erste Mal unter Zusatz von Tierkohle — um; farblose Nadeln vom Schmp. 140–141°. Ausb. 750 mg (94% d. Th.). *XII* läßt sich bei 105°/10 Torr sublimieren.

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}$ (226.3) Ber. C 84.91 H 8.02 Gef. C 85.34 H 8.10