

224. Versuche zur Synthese von Verbindungen der Steroidreihe.

(1. Mitteilung.)

von **C. A. Grob** und **W. Jundt**.

(31. VIII. 48.)

Zur Totalsynthese von Steroiden haben *Robinson* und Mitarbeiter¹⁾ eine aussichtsreiche Methode entwickelt. Diese besteht darin, dass einem substituierten Tetralon I durch Umsatz mit der *Mannich*'schen Base ein weiterer Ring angegliedert wird, wodurch ein tricyclisches System II erhalten wird, dessen drei Ringe den Ringen A, B und C des Steroidgerüsts entsprechen. Nach weiteren Umwandlungen wird ein 7-Oxy-1-keto-13-methyl-tetradekahydrophenanthren (III) erhalten, welches als Ausgangspunkt für die Angliederungen des Ringes D dient. Eine aus III erhaltene Methylverbindung IV konnte kürzlich mit einem Abbauprodukt der Desoxycholsäure identifiziert werden²⁾. Es schien uns nun von Interesse, mit Hilfe der *Robinson*'schen Methodik die Möglichkeit der Synthese von 11-substituierten Steroiden vom Typus der Nebennierensteroiden zu untersuchen. Ein wichtiges Zwischenprodukt einer solchen Synthese stellt das tricyclische Phenanthren-Derivat V dar. Im folgenden soll die Synthese dieses Stoffes beschrieben werden, welche im Einverständnis mit *Robinson* durchgeführt wurde³⁾.

Unsere Anstrengungen galten zunächst der Herstellung des noch unbekannten 5,8-Dimethoxy-2-tetralons (VI), welches uns, nach der Methylierung in 1-Stellung, für die Umsetzung mit der *Mannich*'schen Base geeignet schien. Von *Cornforth* und *Robinson* ist an Hand des 1,6-Dimethoxy-naphtalins gezeigt worden, dass β -Tetralone aus den β -Naphtolmethyläthern durch partielle Reduktion mit Natrium und Alkohol allein⁴⁾ sowie in flüssigem Ammoniak⁵⁾ nach Verseifung der zunächst gebildeten Enoläther leicht zugänglich sind. Zur Herstellung des Dimethoxy- β -tetralons (VI) nach dieser Methode, benötigten wir das 1,4,6-Trimethoxynaphtalin (VII). Die Trioxyverbindung wurde von *Fischer* und *Bauer*⁶⁾ aus 1,6-Dioxynaphtalin bzw. aus 1,6-Naphtalin-disulfosäure über mehrere Zwischenstufen dargestellt. Da uns letztere Säure nicht zur Verfügung stand, gingen wir von der 1-Naphtylamin-6-sulfosäure (*Cleve*-Säure) (IX) aus und stellten

¹⁾ J. W. Cornforth und R. Robinson, Soc. **1946**, 676.

²⁾ J. W. Cornforth und R. Robinson, Nature **160**, 737 (1947).

³⁾ Wir möchten auch hier Sir Robert Robinson dafür bestens danken.

⁴⁾ J. W. Cornforth, R. H. Cornforth und R. Robinson, Soc. **1942**, 689.

⁵⁾ J. W. Cornforth und R. Robinson, Soc. **1946**, 676; A. J. Birch, Soc. **1944**, 430.

⁶⁾ O. Fischer und C. Bauer, J. pr. [2] **94**, 8 (1917).

daraus auf bekanntem Wege¹⁾²⁾ das 6-Methoxy-1-naphtylamin (X) her. Wir versuchten aus X durch Oxydation direkt zum 6-Methoxy-naphtochinon-(1,4) (XI) zu gelangen, konnten aber unter den verschiedensten Oxydationsbedingungen immer nur Spuren eines Chinons isolieren. Wir kuppelten deshalb das 6-Methoxy-1-naphtylamin (X) mit diazotiertem Anilin und erhielten den gewünschten Mono-azofarbstoff XII, neben etwas nicht weiter untersuchtem Disazofarbstoff. Wir hofften dann über das durch Reduktion des Azofarbstoffs XII erhaltene Diamin XIII durch Oxydation zum gewünschten Chinon XI zu gelangen. In diesem Zeitpunkt erschien eine Arbeit von *Fierz* und Mitarbeitern³⁾, in der die Herstellung des 6-Methoxy-naphtochinons (XI) ausgehend von 7-Methoxy-1-naphtylamin durch Kuppeln mit diazotierter Sulfanilsäure, Reduktion des Mono-azofarbstoffes und Oxydation des so erhaltenen Diamins beschrieben wurde. Wir übertrugen diese Vorschrift unverändert auf das 6-Methoxy-1-naphtylamin und gelangten zum gleichen 6-Methoxy-naphtochinon-(1,4) (XI). Die Ausbeuten, auf 6-Methoxy-1-naphtylamin-hydrochlorid bezogen, betrugen bei verschiedenen Ansätzen 28—33 %.

Aus dem 6-Methoxy-naphtochinon-(1,4) (XI) stellten wir zunächst durch Reduktion mit Zinkstaub und Eisessig-Acetanhydrid in guter Ausbeute das Diacetat des 1,4-Dioxy-6-methoxy-naphtalins (XIV) her. Dieses versuchten wir durch gleichzeitige alkalische Verseifung und Methylierung mit Dimethylsulfat in das 1,4,6-Trimethoxy-naphtalin (VII) überzuführen. Es konnten aber im besten Falle nur Spuren eines neutralen Öls erhalten werden. Die saure Verseifung des Diacetats XIV mit 1-n. und 2-n. Salzsäure oder Umesterung mit 1-proz. methanolischem Chlorwasserstoff lieferte dunkel gefärbte Produkte, aus denen erst durch Sublimation im Hochvakuum geringe Mengen gelblicher Nadeln vom Smp. 89—90° isoliert werden konnten. Diese stellten das 1,4-Dioxy-6-methoxynaphtalin (VIII) dar. Wir versuchten nun, letztere Verbindung durch Hydrierung des Chinons XI mit *Raney*-Nickel und Wasserstoff herzustellen. Die Hydrierung in Methanol oder Äthanol ergab dunkle Produkte, aus denen durch Sublimation im Molekularkolben bei 12 mm und ca. 120° wenig Hydrochinon vom Smp. 86—88° erhalten werden konnte. Besser verlief die Hydrierung in Äther, wobei farbloses Hydrochinon VIII entstand, das aber nach Reinigung bei 149—150° schmolz. Nach der Sublimation im Vakuum lieferte es aber wieder die bei 89° schmelzende Form. Die Molekulargewichtsbestimmungen in Campher gaben für beide Formen etwa dieselben Werte, welche auf die monomeren Hydrochinone passten. Auf was der Unterschied beruht, wurde nicht abgeklärt. Jedenfalls handelt es sich kaum um einfache Krystall-

¹⁾ A. Butenandt und G. Schramm, B. **68**, 2085 (1935).

²⁾ W. E. Bachmann, W. Cole und A. L. Wilds, Am. Soc. **62**, 824 (1940).

³⁾ H. E. Fierz-David, L. Blangey und W. von Krannichfeldt, Helv. **30**, 832 (1947).

isomerie, da die beiden Formen durch Impfen der gesättigten Lösung nicht ineinander überführbar waren. Da sich das Hydrochinon an der Luft rasch dunkel färbte, wurde versucht, direkt nach der Hydrierung in ätherischer Lösung mit Diazomethan zu methylieren. Die isolierten Produkte enthielten aber Stickstoff. Wir gingen dann dazu über, das Chinon in Benzol mit *Raney*-Nickel zu hydrieren und das auf diese Weise gut erhältliche Hydrochinon VIII mit Dimethylsulfat und Alkali zu methylieren. Auf diese Weise konnte das 1,4,6-Trimethoxy-naphtalin (VII) in guter Ausbeute erhalten werden. Es liess sich im Hochvakuum gut destillieren und gab ein bei 148—149° schmelzendes Pikrat.

Die Teilhydrierung des 1,4,6-Trimethoxy-naphtalins (VII) wurde mit Natrium und Äthylalkohol allein, sowie mit Natrium und Äthylalkohol in flüssigem Ammoniak untersucht. In beiden Fällen wurde der als Zwischenprodukt entstandene Enoläther XV nicht isoliert, sondern direkt zum 5,8-Dimethoxy-2-tetralon (VI) hydrolysiert, welches über die Hydrogensulfitverbindung von stets noch vorhandenem Ausgangsmaterial getrennt wurde. Auf diese Weise konnten Ausbeuten von maximal 60% an krystallisiertem 5,8-Dimethoxy-2-tetralon (VI) bezogen auf die Trimethoxyverbindung VII erhalten werden. VI wurde weiter durch ein Semicarbazon charakterisiert. Unterdessen gelang die Herstellung des 5,8-Dimethoxy-2-tetralons (VI) auf einem einfacheren Wege, worüber später berichtet werden soll¹⁾.

Die Oxydation des 5,8-Dimethoxy-2-tetralons (VI) mit Kaliumpermanganat in saurer oder in sodaalkalischer Lösung, sowie mit Salpetersäure ergab in z. T. guten Ausbeuten nur Bernsteinsäure anstatt der erwarteten 3,6-Dimethoxy-phtalsäure. Die Reduktion nach *Wolff-Kishner* ergab das Dimethoxytetralin (XVI) vom Smp. 41—42°, welches mit dem in der Literatur beschriebenen 1,2,3,4-Tetrahydro-5,8-dimethoxy-naphtalin vom Smp. 39—40°²⁾ identisch sein dürfte.

Die Methylierung des 5,8-Dimethoxy-2-tetralons (VI) wurde zuerst nach der Vorschrift von *Cornforth* und *Robinson* für die Methylierung von 5-Methoxy-2-tetralon mit Natriummethylat in Methanol und Methyljodid versucht. Diese Autoren erhielten dabei hauptsächlich das Monomethylprodukt XVII neben Ausgangsmaterial und der dimethylierten Verbindung XVIII. In unserem Falle konnte neben ziemlich viel Ausgangsmaterial, welches mittels der Hydrogensulfitverbindung abgetrennt werden konnte, nur ein öliges Produkt isoliert werden, welches nicht mit Hydrogensulfit reagierte und dessen Analysenwerte gut auf das dimethylierte Tetralon XIX stimmten.

¹⁾ Siehe eine spätere Mitteilung von *C. A. Grob* und *H. Wicki*.

²⁾ *A. P. Terent'ev* und *P. P. Shavalova*, *Ž. obšč. Chim.* **15**, 142 (1945); zitiert nach *Chem. Abstr.* **40**, 1822 (1946).

Die Analyse des aus diesem hergestellten Semicarbazons vom Smp. 176—178° wies ebenfalls eindeutig auf ein dimethyliertes Tetralon hin. Auch wenn wechselweise Natriummethylatlösung und Methyljodid in Portionen zur methanolischen Lösung des β -Tetralons zugegeben wurde, konnte immer nur dimethyliertes Produkt neben Ausgangsmaterial isoliert werden. In Lösung besitzt das Monomethylketon XX offenbar die grössere Tendenz, in ein Anion überzugehen als das unmethylierte Keton VI, worauf schon *Cornforth* und *Robinson* beim analogen 1-Methyl-2-keto-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalin aufmerksam gemacht haben¹⁾. Ersteres neutralisiert deshalb in dem Mass wie es gebildet wird vorhandenes Tetralon-anion, so dass dieses am Ende der Reaktion noch zur Hälfte vorliegt. Da dieser Protonenaustausch beim Vorliegen von ungelöstem Kaliumsalz des β -Tetralons weniger zu erwarten war, wurde 5,8-Dimethoxy-2-tetralon (VI) mittels pulverisierten Kaliums in Benzol in das Kaliumsalz übergeführt, welches in Benzol unlöslich ist. Wurde dieses Kaliumsalz mit Methyljodid behandelt, so bildete sich in 90-proz. Ausbeute ein Produkt, das auf Grund der Analyse das 1-Methyl-2-keto-5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalin (XX) darstellt. Dieses stellt ein gegen Luft empfindliches Öl dar, welches keine Hydrogensulfitverbindung bildet und ein Semicarbazon vom Smp. 165—167° liefert. Letzteres erwies sich beim Chromatographieren sowie durch Analyse als vollkommen einheitlich, obschon ein Mischschmelzpunkt mit dem Semicarbazon des dimethylierten Ketons keine Depression ergab. Eine Probe der Verbindung XX gab beim Schütteln mit alkoholischer Natronlauge keine blaue Farbreaktion (im Gegensatz zum unmethylierten β -Tetralon), wie das nach *Robinson* für 1-mono-substituierte 2-Tetralone zu erwarten ist²⁾.

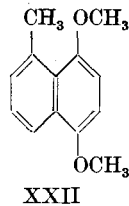
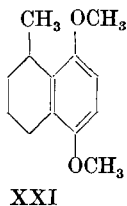
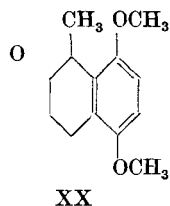
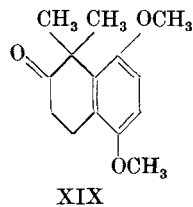
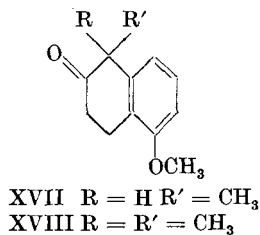
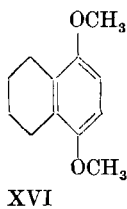
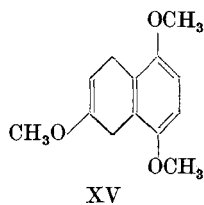
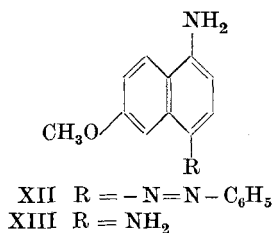
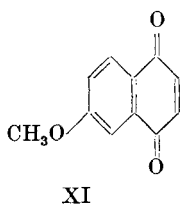
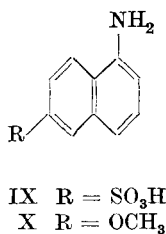
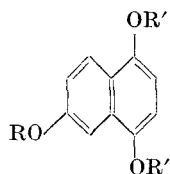
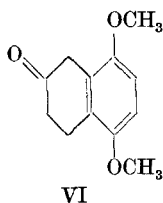
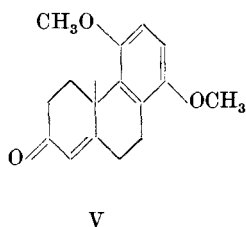
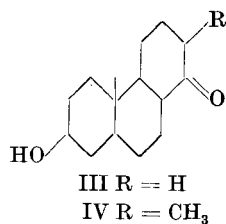
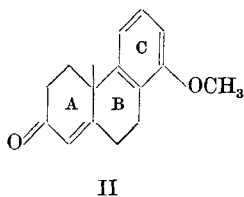
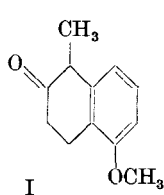
Zur weiteren Charakterisierung wurde das 1-Methyl-5,8-dimethoxy-2-tetralon (XX) nach *Wolff-Kishner* in das 1-Methyl-5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalin (XXI) übergeführt, welches ein farbloses Öl darstellt. Dieses Tetralin wurde mit Palladiumkohle bei 220° und auch mit Chloranil in Xylol³⁾ zum 5-Methyl-1,4-dimethoxynaphtalin (XXII) dehydriert, einem Öl, das sich an der Luft allmählich blau färbt. Mit Pikrinsäure wurde ein Pikrat vom Smp. 167—168°, mit 1,3,5-Trinitrobenzol ein Trinitrobenzolat vom Smp. 176—178° erhalten. Auch eine über das Trinitrobenzolat gereinigte und durch Zerlegen an Aluminiumoxyd erhaltene Probe des 5-Methyl-1,4-dimethoxynaphtalins (XXII) konnte nicht zur Krystallisation gebracht werden. Letztere Verbindung ist unterdessen mit einem auf

1) *J. W. Cornforth* und *R. Robinson*, Soc. **1946**, 676.

2) *J. W. Cornforth*, *R. H. Cornforth* und *R. Robinson*, Soc. **1942**, 689.

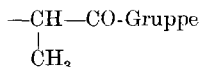
3) *R. J. Arnolds* und *C. J. Collins*, Am. Soc. **61**, 1407 (1939).

anderem, eindeutigerem Wege hergestellten Präparat identifiziert worden¹⁾.



¹⁾ C. A. Grob und H. Wicki, *Helv.* **31**, 1706 (1948).

Das oben beschriebene 1-Methyl-5,8-dimethoxy-2-tetralon (XX) wurde zuerst nach den Angaben von *Cornforth* und *Robinson*¹⁾ mit 1-Diäthylamino-butan-3-on-jodmethylat in Gegenwart von Natriumamid umgesetzt. Aus dem Reaktionsprodukt konnte erst nach chromatographischer Reinigung an Aluminiumoxyd in 43-proz. Ausbeute eine krystallisierte Verbindung $C_{17}H_{20}O_3$ vom Smp. 120—121° erhalten werden, in welcher wir das gesuchte 7-Keto-1,4-dimethoxy-13-methyl-5,6,7,9,10,13-hexahydrophenanthren (V) vermuten. Diese Verbindung liefert ein krystallisiertes 2,4-Dinitrophenylhydrazon. Da nach den Untersuchungen von *Robinson* und Mitarbeitern²⁾ an der Kondensation mit der *Mannich*'schen Base die



eher teilnimmt als eine $\text{—CH}_2\text{—CO-Gruppe}$, glauben wir, dass das erhaltene Keton vom Smp. 120—121° tatsächlich das gesuchte 7-Keto-1,4-dimethoxy-13-methyl-5,6,7,9,10,13-hexahydrophenanthren (V) darstellt. Wir hoffen, diese Annahme durch weitere Versuche stützen zu können.

Wir danken der *CIBA- und Jaques Brodtbeck-Sandreuter-Stiftung* für die Unterstützung dieser Arbeit. Wir danken ferner Herrn Prof. *T. Reichstein* für seine Anregungen und sein stetes Interesse.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte wurden auf dem *Kofler-Block* bestimmt und korrigiert, Fehlergrenze $\pm 2^\circ$.

4-(Phenylazo)-6-methoxy-1-naphtylamin (XII).

4,3 g 6-Methoxy-1-naphtylamin³⁾ (X) vom Smp. 75—76° wurden in 100 cm³ Alkohol gelöst und 15 cm³ 2-n. Salzsäure zugegeben. Die Lösung wurde auf 0° gekühlt und unter Rühren eine Lösung von 2,8 g diazotiertem Anilin zugegeben. Es bildete sich bald ein dunkelroter Niederschlag. Nach 30 Minuten wurde auf 20° erwärmt und die Säure durch Zugabe von Natriumacetat abgestumpft. Nach weiteren 30 Minuten wurde noch kurz auf 50° erwärmt und nach dem Erkalten mit verdünnter Natronlauge schwach alkalisch eingestellt. Der hellrote Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und scharf abgesaugt. Auch nach dem Trocknen im Exsikkator während 24 Stunden war der Farbstoff noch feucht und wog 8,5 g. Das Produkt schmolz zwischen 152—213° und stellte ein Gemisch des Mono- und Disazofarbstoffes dar. Beim Behandeln mit heissem Alkohol blieb die Hälfte in Form hellroter Krystalle ungelöst. Dieser Teil wurde dreimal in Benzol-Petroläther umgelöst und schmolz dann bei 220—222°. Aus der alkoholischen Mutterlauge schieden sich neben wenig des obigen Produktes dunkelrote Nadeln vom Smp. 154—159° aus, die nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Benzol-Petroläther bei 160—162° schmolzen. Zur Analyse wurden beide Substanzen 4 Stunden bei 80° und 0,05 mm getrocknet.

¹⁾ *J. W. Cornforth* und *R. Robinson*, Soc. **1946**, 676.

²⁾ *E. C. du Feu*, *F. J. McQuillan* und *R. Robinson*, Soc. **1937**, 53; *W. S. Rapson* und *R. Robinson*, Soc. **1935**, 1285; *R. H. Martin* und *R. Robinson*, Soc. **1943**, 491.

³⁾ Wir danken der *CIBA Aktiengesellschaft* für die freundliche Überlassung grösserer Mengen dieser Verbindung.

Mono-azofarbstoff, 160—162°.

3,971 mg Subst. gaben 10,732 mg CO₂ und 1,925 mg H₂O2,178 mg Subst. gaben 0,302 cm³ N₂ (24°, 731 mm)C₁₇H₁₅ON₃ (277,31) Ber. C 73,62 H 5,45 N 15,15%

Gef. „ 73,74 „ 5,43 „ 15,30%

Dis-azofarbstoff, Smp. 220—222°.

3,845 mg Subst. gaben 10,246 mg CO₂ und 1,688 mg H₂O2,954 mg Subst. gaben 0,470 cm³ N₂ (20°, 742 mm)C₂₃H₁₉ON₅ (381,42) Ber. C 72,42 H 5,02 N 18,37%

Gef. „ 72,72 „ 4,91 „ 18,10%

6-Methoxy-naphtochinon-1,4 (XI)

wurde analog der Vorschrift von Fierz und Mitarbeitern¹⁾ hergestellt. Die Ausbeute berechnet auf 6-Methoxy-1-naphtylamin-hydrochlorid betrug bei verschiedenen Ansätzen 28—33%.

1,4-Diacetoxy-6-methoxy-naphtalin (XIV).

3,5 g 6-Methoxy-naphtochinon-(1,4) (XI) vom Smp. 134—135° wurden in 50 g Essigsäure-anhydrid und 5 cm³ Eisessig durch gelindes Erwärmen gelöst. Die gelbe Lösung wurde unter Schütteln portionenweise mit 3 g Zinkstaub versetzt und 1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Sie wurde dabei zunächst dunkelbraun und hellte sich nach einiger Zeit wieder auf. Nach Abfiltrieren des überschüssigen Zinkstaubes wurde die fast farblose Lösung am Vakuum vom grössten Teil der Lösungsmittel befreit. Nach Zugabe von 100 cm³ Wasser bildete sich zunächst ein Öl, das bald zu einem feinen, weissen Niederschlag erstarrte. Nach einigem Stehen wurde abgenutscht, der Niederschlag mit etwas Wasser gewaschen und im Exsikkator getrocknet: 4 g vom Smp. 100—102°. Durch Umkrystallisieren aus Essigester und Äthanol-Wasser wurden farblose Nadeln vom Smp. 101—102° erhalten. Zur Analyse wurde eine Probe bei 80—85° und 0,01 mm sublimiert.

3,947 mg Subst. gaben 9,464 mg CO₂ und 1,851 mg H₂OC₁₅H₁₄O₅ (274,26) (Diacetat) Ber. C 65,68 H 5,15%

Gef. „ 65,43 „ 5,24%

6-Methoxy-1,4-naphtohydrochinon (VIII).

a) Aus dem Diacetat des 1,4-Dioxy-6-methoxy-naphtalins (XIV).

0,2 g Diacetat (XIV) wurden in 30 cm³ 1-n. HCl gelöst und ³/₄ Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde von wenig ausgeschiedenen roten Flocken abfiltriert und die wässrige Lösung 3mal ausgeäthert. Die hellgelbe Ätherlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der ölige, dunkelbraune Rückstand erstarrte nach einiger Zeit und wurde bei 13 mm und 120° sublimiert. Es wurden hellgelbe Nadeln vom Smp. 78—85° erhalten, welche nach nochmaliger Sublimation bei 89—90° schmolzen. Diese waren identisch mit der weiter unten beschriebenen tiefschmelzenden Modifikation von VIII.

b) Aus XI durch katalytische Hydrierung.

0,2 g 6-Methoxy-1,4-naphtochinon (XI) vom Smp. 134—135° wurden in Äther gelöst und mit Raney-Nickel 2 Stunden hydriert (Aufnahme 27 cm³, theor. 24 cm³). Die vorher gelbe Lösung war farblos geworden und blieb auch nach dem Abfiltrieren des Raney-Nickels hell. Der Äther wurde am Vakuum vollkommen abgedampft und es blieb eine fast weisse Krystallmasse zurück. Der Schmelzpunkt dieses Rohproduktes war 149—151°. Eine Probe dieser Substanz bei 12 mm und 115—120° sublimiert ergab gelbe Nadeln vom Smp. 82—88°. Diese Substanz war schon durch Sublimation der Produkte

¹⁾ H. E. Fierz-David, L. Blangely und W. von Krannichfeldt, Helv. **30**, 832 (1947).

aus der sauren Verseifung des Diacetates gewonnen worden (siehe oben). Das weisse Hydrierungsprodukt vom Smp. 149—151° wurde aus Äther-Petroläther und Benzol-Petroläther umkrystallisiert. Die weissen, körnigen Krystalle färbten sich an der Luft und in Lösung rasch dunkel und schmolzen bei 149—150°. Zur Analyse wurde 3 Stunden bei 80° und 0,01 mm getrocknet.

| | | | | |
|---|--------------|---------|-----------|---------------------|
| 3,966 mg Subst. gaben 10,127 mg CO ₂ und 1,979 mg H ₂ O | | | | |
| C ₁₁ H ₁₀ O ₃ (190,19) | Ber. C 69,46 | H 5,30% | Mol.-Gew. | 190 |
| | Gef. „ 69,68 | „ 5,58% | „ | (Rast) 222 (Weiser) |

Das Sublimat vom Smp. 82—88° wurde aus Äther-Petroläther umkrystallisiert, Smp. 88—90°. Die feuchten, gelben Nadeln färbten sich an der Luft dunkel. Zur Analyse wurde zweimal bei 75° und 0,02 mm sublimiert, Smp. 89—90°.

| | | | | |
|--|--------------|---------|-----------|------------|
| 3,344 mg Subst. gaben 8,544 mg CO ₂ und 1,632 mg H ₂ O | | | | |
| C ₁₁ H ₁₀ O ₃ (190,19) | Ber. C 69,46 | H 5,30% | Mol.-Gew. | 190 |
| | Gef. „ 69,70 | „ 5,46% | „ | (Rast) 189 |

Die Aufarbeitung des Hydrierungsproduktes ohne Sublimation ergab immer die hochschmelzende Form. Eine gesättigte ätherische Lösung derselben mit den tiefer schmelzenden Krystallen angeimpft ergab wieder die hochschmelzende Form. Umgekehrt fiel beim Animpfen einer Lösung des tiefer schmelzenden Produktes, das immer beim Sublimieren erhalten wurde, mit Krystallen des höher schmelzenden Produktes, die tiefer schmelzende Form aus.

Bei weiteren Versuchen wurde die Ätherlösung nach der Hydrierung und nach Abfiltrieren des *Raney*-Nickels direkt mit Diazomethan in Äther versetzt. Es konnten nur stickstoffhaltige Produkte isoliert werden.

1,4,6-Trimethoxynaphtalin (VII).

1,5 g 6-Methoxy-1,4-naphtochinon (XI) vom Smp. 134—135° wurden in ca. 100 cm³ reinem Benzol gelöst und mit frischem *Raney*-Nickel aus 1,5 g Ni-Al-Legierung bei Zimmertemperatur hydriert. Gegen Schluss der Hydrierung wurde kurz unterbrochen und etwas Äther zugesetzt, um ausgefallenes Hydrochinon zu lösen. Nach 2½ Stunden war die Aufnahme beendet und betrug 190 cm³ (theor. 186 cm³). Die schwach gelbliche Reduktionslösung wurde vom *Raney*-Nickel abfiltriert und dieses mit Äther-Benzol gewaschen. Das Filtrat färbte sich etwas dunkler und wurde am Vakuum zur Trockne abgedampft. Es entstand eine grau-weiße Masse. Eine Probe aus Äther-Petroläther umkrystallisiert ergab den Smp. 148—150°. Daraus konnten durch Sublimation die gelben Nadeln vom Smp. 89—90° erhalten werden. Das rohe 6-Methoxy-1,4-naphtohydrochinon (VIII) (1,5 g) wurde entsprechend einer Vorschrift für 1,6-Dioxynaphtalin methyliert¹). Zu der grau-weißen Masse wurden ca. 10 cm³ 1-n. NaOH zugesetzt und sofort Dimethylsulfat im Überschuss (ca. 3 g) zugegeben. Nun wurde mit 10-proz. NaOH stark alkalisch gemacht und geschüttelt. Die Lösung erwärmte sich und färbte sich dunkelbraun. Von Zeit zu Zeit wurde geprüft, ob die Lösung noch alkalisch war. Wenn nicht, wurde mehr 10-proz. NaOH zugegeben. Nach 5 Minuten wurden nochmals 2 g Dimethylsulfat zugesetzt, mit 10-proz. NaOH stark alkalisch gemacht und unter gelegentlichem Erwärmen in heissem Wasser ½ Stunde geschüttelt. Die braunrote Lösung wurde 1 Stunde stehen gelassen und dann (alkalisch) 3mal ausgeäthert. Die dunkelbraune Ätherlösung wurde 3mal mit 2-n. HCl, 3mal mit 1-n. NaOH und dann mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers blieb ein dunkles, zähflüssiges Öl (1,4 g) zurück. Im Kragenkolben destillierte bei 120—125° und 0,05 mm ein hellgelbes Öl. Zur Analyse wurde noch 2mal im Molekularkolben bei 100—105° und 0,01 mm destilliert. Das Destillat war noch ganz schwach gelb gefärbt.

¹) O. Fischer und C. Bauer, J. pr. [2] 94, 2 (1917).

3,912 mg Subst. gaben 10,28 mg CO₂ und 2,31 mg H₂O (*Weiser*)
 5,253 mg Subst. verbrauchten 21,610 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (*Zeisel-Vieböck*)
 C₁₃H₁₄O₃ (218,24) Ber. C 71,54 H 6,47 3 OCH₃ 42,66%
 Trimethoxynaphthalin Gef. „ 71,71 „ 6,61 „ 42,56%

Das Öl färbte sich beim Stehen an der Luft hellrot. Es konnte auch durch chromatographische Reinigung nicht ganz farblos erhalten werden. Bei grösseren Ansätzen konnte ein vollkommen weisses Hydrierungsprodukt erhalten werden, wenn beim Abfiltrieren des *Raney*-Nickels Stickstoff über den Trichter geleitet wurde und auch das Benzol unter vermindertem Druck und unter N₂-Strom abdestilliert wurde. Ebenso wurde die Methylierung unter N₂ und unter Rühren durchgeführt und die Zugabe von Dimethylsulfat und 10-proz. NaOH wiederholt. Das rohe 1,4,6-Trimethoxynaphthalin wurde im *Claisen*-Kolben bei 140–141° und 0,2 mm destilliert. 4 g XI gaben in dieser Weise 3,18 g (= 82%) 1,4,6-Trimethoxynaphthalin.

Pikrat des 1,4,6-Trimethoxynaphthalins.

150 mg (1,3 Mol) Pikrinsäure wurden in wenig warmem Äthanol gelöst und zu 100 mg Trimethoxynaphthalin in wenig Äthanol gegeben. Es bildete sich sofort ein rotbrauner Niederschlag von filzigen Nadeln. Nach dem Absaugen und Waschen mit wenig Äthanol wurde 2mal aus Äther mit wenig Äthanol und Petroläther umkrystallisiert. Die braunroten Nadelchen hatten den Smp. 148–149°. Zur Analyse wurde 4 Stunden bei 50° und 0,01 mm getrocknet. (Bei 80° sublimierte die Substanz ohne Zersetzung.)

4,522 mg Subst. gaben 8,434 mg CO₂ und 1,597 mg H₂O
 3,401 mg Subst. gaben 0,285 cm³ N₂ (28°, 744 mm)
 C₁₉H₁₇O₁₀N₃ (447,35) Ber. C 51,01 H 3,83 N 9,39%
 Gef. „ 50,90 „ 3,95 „ 9,31%

5,8 Dimethoxy-2-tetralon (VI).

a) Reduktion mit Natrium und Alkohol.

0,70 g 1,4,6-Trimethoxynaphthalin (VII) wurden in 8 cm³ absolutem Äthanol gelöst und 1,1 g Natrium in kleinen Stückchen innert 10 Minuten durch den Rückflusskühler zugegeben. Die orangerote Mischung wurde unter Rückfluss erhitzt (Badtemp. 115–120°). Nach 30 Minuten war alles Natrium verschwunden. Nach dem Abkühlen wurde mit 10 cm³ Wasser verdünnt und sofort 10 cm³ konz. HCl zugegeben. Es bildete sich ein feiner, weisser Niederschlag, neben einem rötlichen Öl. Das Ganze wurde 20 Minuten auf dem Wasserbad unter gelegentlichem Umschütteln erhitzt, der Alkohol am Vakuum teilweise abgedampft und die Restlösung nach Zugabe von wenig Wasser 4mal ausgeäthert, wobei alles in Lösung ging. Der gelbe Ätherteil wurde 3mal mit Wasser gewaschen, dann auf ca. 5 cm³ eingengt und mit ca. 5 cm³ einer frisch bereiteten, konzentrierten Natriumhydrogensulfitleösung geschüttelt. Nach 5 Minuten fiel eine weisse Krystallmasse aus. Es wurde noch 10 Minuten geschüttelt, dann eine halbe Stunde stehen gelassen und die filzigen Nadeln abgesaugt und mit Äther gewaschen. Das Filtrat wurde eingengt und nochmals mit frischer Natriumhydrogensulfitleösung geschüttelt. Nach 5 Stunden hatten sich nur noch sehr wenige Krystalle gebildet. Nach dem Abnutschen wurde das Filtrat 3mal ausgeäthert und wie üblich aufgearbeitet. Der dunkle Rückstand liess sich im Molekularkolben zum Teil als Ausgangsmaterial destillieren.

Die Hydrogensulfitleverbindung wurde in wenig Wasser gelöst und 2-n. Sodalösung zugegeben. Es bildete sich sofort ein weisser Niederschlag, der sich nach ½-stündigem Stehen etwas rosa gefärbt hatte. Es wurde 4mal ausgeäthert (der Niederschlag löste sich sofort in Äther) und wie üblich aufgearbeitet. Das Tetralon VI (400 mg = 60%) krystallisierte sofort in weissen, sternchenförmigen Krystallen vom Smp. 89–95°. Durch zweimaliges Umkrystallisieren aus Äthanol-Wasser und aus Äther-Petroläther wurden 310 mg weisse Nadeln erhalten, Smp. 96–98°. Die Substanz färbte sich an der Luft bräunlich.

Zur Analyse wurde eine Probe im Molekularkolben zweimal bei 65–70° und 0,02 mm sublimiert. Smp. 99–100°.

4,532 mg Subst. gaben 11,643 mg CO₂ und 2,802 mg H₂O

3,256 mg Subst. verbrauchten 9,286 cm³ Na₂S₂O₃ 0,02-n. (Zeisel-Vieböck)

C₁₂H₁₄O₃ (206,23) Ber. C 69,88 H 6,84 2 OCH₃ 30,10%

Gef. „ 70,10 „ 6,92 „ 30,01%

Die Substanz löste sich gut in Benzol, warmem Äthanol und Äther, schlecht in Petroläther. Die Ausbeute des Rohproduktes (aus Hydrogensulfitverbindung) war bei verschiedenen Versuchen ca. 53%. Sie konnte auch durch Anwendung grösserer Mengen Natrium nicht verbessert werden.

Das wie üblich bereitete Semicarbazon von VI schied sich aus wässerigem Methanol in Form rötlicher Nadeln vom Smp. 203–207° ab. Sie waren gut löslich in Chloroform, Methylenchlorid, heissem Methanol und Aceton. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Methylenchlorid-Äthanol wurden weisse Krystalle vom Smp. 202–204° erhalten (Sintern bei 196°). Zur Analyse wurde 2 Stunden bei 100° und 0,01 mm getrocknet.

2,840 mg Subst. gaben 6,188 mg CO₂ und 1,642 mg H₂O

2,661 mg Subst. gaben 0,371 cm³ N₂ (20°, 735 mm)

4,801 mg Subst. verbrauchten 10,869 cm³ Na₂S₂O₃ 0,02-n. (Zeisel-Vieböck)

C₁₃H₁₇O₃N₃ (263,29) Ber. C 59,30 H 6,51 N 15,95 2 OCH₃ 23,57%

Gef. „ 59,46 „ 6,47 „ 15,67 „ 23,82%

b) Reduktion mit Natrium und Alkohol in flüssigem Ammoniak.

0,55 g VII wurden in 0,6 cm³ Äthanol gelöst und unter Trockeneiskühlung ca. 10 cm³ flüssiges Ammoniak zugegeben. Nun wurde die Lösung unter Schütteln stufenweise mit 500 mg Natrium versetzt und, nachdem die blaue Farbe verschwunden war, 5 Stunden unter Kühlung stehen gelassen. Das Ammoniak wurde darauf bei Zimmertemperatur verflüchtigt und im Vakuum vollständig entfernt. Es wurde noch wenig Äthanol, dann 5 cm³ Wasser und 5 cm³ konz. HCl zugegeben und die milchige Lösung 15 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Die wie bei a) durchgeführte Aufarbeitung gab 200 mg (40%) VI als sternchenförmige Krystalle vom Smp. 96–98°. Aus dem nicht mit Hydrogensulfit reagierenden Anteil konnten durch Ausäthern 250 mg dunkles Öl erhalten werden, das sich bei der Destillation grösstenteils als Ausgangsmaterial erwies.

Farbreaktion. Wenig 5,8-Dimethoxy-2-tetralon (VI) vom Smp. 96–98° wurde in 2 cm³ Äthanol gelöst. Nach Zugabe von 2 cm³ 1-n. NaOH und wenig konz. NaOH wurde an der Luft geschüttelt. Nach 3 Minuten färbte sich die Lösung hell rot-violett, nach ½ Stunde dunkel rot-violett¹⁾. Zugabe von HCl ergab einen orangen, flockigen Niederschlag.

Oxydation von 5,8-Dimethoxy-2-tetralon (VI) zu Bernsteinsäure.

900 mg VI vom Smp. 96–98° wurden unter Zusatz von wenig Aceton in heissem Wasser (20 cm³) suspendiert, mit 20 cm³ 5-n. H₂SO₄ angesäuert und bei 50–60° unter Rühren mit 10-proz. Kaliumpermanganatlösung oxydiert. Zuerst trat sofortige, dann langsamere Entfärbung ein. Nach und nach wurden noch 30 cm³ 5-n. H₂SO₄ zugegeben. Nach 4 Stunden trat keine Entfärbung mehr ein (ca. 9 g Permanganat). Der gebildete Braunstein wurde abfiltriert und mit heissem Wasser und wenig Äther gewaschen. Das Filtrat wurde bis zur Entfärbung mit wenig Natriumhydrogensulfitlösung versetzt und 16 Stunden im Kutscher-Steedel-Apparat mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers wurden 250 mg bräunliche Krystalle erhalten (Smp. 170–180°). Sie wurden aus Chloroform umkrystallisiert und bei 110–115° und 0,02 mm sublimiert.

¹⁾ J. W. Cornforth, R. H. Cornforth und R. Robinson (Soc. 1942, 689) erhielten bei 5-Methoxy-2-tetralon eine blaue Färbung.

Die weissen Nadeln schmolzen bei 184–185°. Die Analyse stimmte auf Bernsteinsäure, jedoch nicht auf die erwartete 3,6-Dimethoxy-phtalsäure.

3,797 mg Subst. gaben 5,681 mg CO₂ und 1,760 mg H₂O

C₄H₆O₄ (118,09) Ber. C 40,68 H 5,08%

Gef. „ 40,83 „ 5,19%

Die Mischprobe des Oxydationsproduktes vom Smp. 184–185° mit sublimierter Bernsteinsäure (Smp. 185–186°) ergab keine Depression (184–186°). Die erhaltene Säure war in NaOH löslich und konnte durch HCl wieder ausgefällt werden. Eine Probe der Substanz vom Smp. 184–185° wurde 45 Minuten mit Essigsäureanhydrid unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abdampfen des Acetanhydrides am Vakuum wurde der Rückstand aus Chloroform umkrystallisiert. Die etwas bräunlichen Nadeln schmolzen bei 115–117°. Durch Sublimation bei 65–70° und 0,02 mm wurden weisse Krystalle vom Smp. 119–120° erhalten. Die Mischprobe mit sublimiertem Bernsteinsäure-anhydrid (118–119°) ergab keine Depression (118–120°).

Die Oxydation von VI mit Salpetersäure im Bombenrohr lieferte ebenfalls Bernsteinsäure vom Smp. 184–186°.

1,4-Dimethoxy-tetralin (XVI) aus VI.

200 mg VI vom Smp. 96–98° wurden im Bombenrohr mit 1 cm³ Hydrazinhydrat und der Lösung von 150 mg Natrium in 4 cm³ Äthanol versetzt. Das Rohr wurde im Vakuum zugeschmolzen und 15 Stunden auf 170–180° erhitzt. Die entstandene gelbe Flüssigkeit farbte sich an der Luft rötlich. Sie wurde mit 2-n. HCl angesäuert und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde mit Kaliumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen abdestilliert. Der Rückstand (150 mg) war ein braunes Öl, das im Molekularkolben bei 45° und 0,01 mm destillierte und am Kühlzapfen zu bräunlichen Krystallen erstarrte, Smp. 37–39°. Dieses Produkt (120 mg) wurde nach der Durchlaufmethode an 2,6 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Petroläther eluierten Fraktionen ergaben ein farbloses Öl, das beim Anreiben vollkommen durchkrystallisierte. Die weissen Nadeln schmolzen bei 41–42°. Die gesammelten Fraktionen wurden in Äther gelöst, mit wenig Petroläther versetzt und, nach dem Einengen des Lösungsmittels am Vakuum, das farblose Öl durch Anreiben zum Krystallisieren gebracht. Zur Analyse wurde 3 Stunden bei Zimmertemperatur und 0,01 mm getrocknet. Smp. 41–42° (Lit. 39–40°)¹⁾.

3,989 mg Subst. gaben 10,989 mg CO₂ und 3,044 mg H₂O

6,518 mg Subst. verbrauchten 20,257 cm³ Na₂S₂O₃ 0,02-n. (Zeisel-Vieböck)

C₁₂H₁₆O₂ (192,24) Ber. C 74,96 H 8,39 2 OCH₃ 32,29%

Gef. „ 75,18 „ 8,52 „ 32,15%

Die aus der Chromatographie mit Petroläther-Benzol (1:1) und mit Benzol eluierten Fraktionen ergaben 30 mg eines Nebenproduktes vom Smp. 118–119°.

1-Methyl- und 1,1-Dimethyl-2-keto-5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalin (XX und XIX aus VI).

330 mg VI vom Smp. 96–98° wurden in 5 cm³ Methanol gelöst und unter Rühren in N₂-Atmosphäre zu 50 mg Natrium (1,4 Mol) in 1 cm³ Methanol gegeben. Dann wurden 0,25 cm³ (Überschuss) Methyljodid zugetropft und die dunkle Lösung 2 Minuten in warmem Wasser erwärmt. Nun wurden wenige Tropfen 2-n. H₂SO₄ zugegeben, der N₂-Strom abgestellt und das Methanol am Vakuum abgedampft. Das hellbraune Öl wurde 3mal ausgeäthert, die bräunliche Ätherlösung 2mal mit Wasser gewaschen, auf ca. 5 cm³ eingeeengt und mit technischer 40-proz. Natriumhydrogensulfidlösung geschüttelt. Nach 1/4 Stunde hatten sich wenige Krystalle gebildet (Hydrogensulfidverbindung (A)). Diese wurden abfiltriert und das Filtrat nach Zugabe von etwas neuer Natriumhydrogensulfidlösung weitergeschüttelt. Nach 2 Stunden hatte sich wenig einer Hydrogensulfidverbindung (B)

¹⁾ A. P. Terent'ev und P. P. Shavalova, loc. cit.

gebildet, die wiederum abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde noch 17 Stunden mit Natriumhydrogensulfitlösung geschüttelt. Nach dieser Zeit hatte sich nur sehr wenig weitere Hydrogensulfitverbindung (C) gebildet. Nach dem Absaugen wurde das Filtrat ausgeäthert und wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand war ein rötliches Öl (D).

Die Hydrogensulfitverbindungen (A) und (B) wurden gesondert mit Soda zersetzt und aufgearbeitet. Die zuerst öligen Produkte krystallisierten beim Anreiben (Smp. 80–86°) und schmolzen nach Krystallisation aus Äther-Petroläther bei 90–93°. Es war grösstenteils Ausgangsmaterial. Die Hydrogensulfitverbindung (C) ergab bei gleicher Aufarbeitung sehr wenig eines rötlichen Öles, das im Molekularkolben bei 120–150° und 0,02 mm destillierte und nachher teilweise erstarrte. Die Substanz, die gar nicht mit Hydrogensulfit reagiert hatte (D), wurde im Molekularkolben 2mal bei 90–95° und 0,02 mm destilliert und ergab ein farbloses, ziemlich leicht flüssiges Öl.

4,716 mg Subst. gaben 12,386 mg CO₂ und 3,362 mg H₂O

C₁₃H₁₆O₃ (220,26) (XX) Ber. C 70,89 H 7,32%

C₁₄H₁₈O₃ (234,28) (XIX) „ „ 71,77 „ 7,74%

Gef. „ 71,67 „ 7,98%

Methylierung unter anderen Bedingungen.

700 mg VI vom Smp. 96–98° wurden in 10 cm³ Methanol gelöst. Unter Rühren, Feuchtigkeitsabschluss und N₂-Strom wurde zunächst 1 cm³ einer Lösung von 430 mg Natrium in 10 cm³ Methanol zugegeben, dann 0,35 cm³ Methyljodid (= 750 mg = 50% Überschuss) zugetropft. Nach 2 Minuten Reaktionszeit (Zimmertemperatur) wurde nochmals 1 cm³ der Natriummethylatlösung zugegeben (86 mg Natrium = 1,1 Mol). Die Lösung färbte sich dunkler und wurde nach 3 Minuten noch kurze Zeit erwärmt. Nach Zugabe von wenig 2-n. H₂SO₄ und 10 cm³ Wasser wurde das Methanol am Vakuum grösstenteils abgedampft und die bräunliche Lösung ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde 2mal mit Wasser gewaschen, eingengt und mehrere Male mit Natriumhydrogensulfitlösung geschüttelt, wobei aber immer wieder ausgeäthert und mit frischem Hydrogensulfit behandelt wurde. Die ersten Hydrogensulfitfraktionen ergaben nach üblicher Aufarbeitung und Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther weisse Krystalle (50 mg) vom Smp. 96–98°. Die Hydrogensulfitverbindung nach zwei Stunden Schütteln ergab bei gleicher Behandlung 130 mg Krystalle vom Smp. 96–98°. Die Hydrogensulfitverbindung nach 20 Stunden Schütteln ergab bei gleicher Behandlung 60 mg schmierige, rötliche Substanz, die nur teilweise erstarrte. Die nicht mit Hydrogensulfit reagierende Substanz wurde ausgeäthert und gab nach der üblichen Aufarbeitung 420 mg eines rotbraunen Öles, das im Molekularkolben bei 90–95° und 0,02 mm fast farblos destillierte (300 mg).

Das Semicarbazon dieses Öles wurde wie üblich dargestellt und krystallisierte aus wässrigem Methanol schwach rötlich. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Chloroform-Äthanol schmolzen die farblosen Nadeln bei 176–178°. Bei langsamem Erhitzen trat bei ca. 110° eine Umwandlung der Krystalle ein, unter vorübergehendem Weichwerden. Zur Analyse wurde 3 Stunden bei 100° und 0,03 mm getrocknet. Smp. 175–177°.

3,790 mg Subst. gaben 8,608 mg CO₂ und 2,385 mg H₂O

2,145 mg Subst. gaben 0,275 cm³ N₂ (20°, 745 mm)

C₁₄H₁₉O₃N₃ (277,31) Mono- Ber. C 60,63 H 6,91 N 15,15%

C₁₅H₂₁O₃N₃ (291,34) Di- „ „ 61,83 „ 7,27 „ 14,43%

Gef. „ 61,97 „ 7,04 „ 14,68%

Methylierung mit Kalium und Methyljodid (Bisher beste Variante).

390 mg Kalium (1,1 Mol) wurden in Xylol pulverisiert und das Xylol durch absolutes Benzol (20 cm³) ersetzt. Dazu wurden unter N₂-Strom und Feuchtigkeitsabschluss 1,92 g Verbindung VI vom Smp. 96–98° gegeben. Sie löste sich sofort auf unter Wasserstoffentwicklung. Die bräunliche Lösung wurde 40 Minuten unter Rückfluss zum schwachen Sieden erhitzt. Es hatte sich ein grau-weisser Niederschlag gebildet, zu welchem

2,0 cm³ Methyljodid zugegeben wurden. Nach 30 Minuten Erhitzen wurde die Lösung abgekühlt und über Nacht stehengelassen. Es hatte sich ein brauner Niederschlag gebildet. Nach Zugabe von wenig 2-n. H₂SO₄ wurde das Benzol am Vakuum abgedampft, die rotbraune, ölige Masse in wenig Wasser aufgenommen und 3mal ausgeäthert. Der gelbe Ätherteil wurde wie üblich aufgearbeitet (dunkler Sodaauszug). Der Rückstand war ein rötliches, leicht flüssiges Öl (2,2 g). Die Destillation im *Claisen*-Kolben ergab 1,63 g eines Öles, welches bei 127–128° und 0,2 mm siedete. Aus dem Rückstand destillierten im Molekularkolben bei 85–90° und 0,2 mm noch 200 mg, so dass die Totalausbeute 1,83 g (= 90%) betrug. Zur Analyse wurde das Produkt 2mal im Molekularkolben bei 68–70° und 0,005 mm als farbloses, leicht flüssiges Öl destilliert.

4,175 mg Subst. gaben 10,845 mg CO₂ und 2,808 mg H₂O

C₁₃H₁₆O₃ (220,26) (XX) Ber. C 70,89 H 7,32%

C₁₄H₁₈O₃ (234,28) (XIX) „ „ 71,77 „ 7,74%

Gef. „ 70,89 „ 7,53%

Eine Probe der Substanz wurde in Äther gelöst und 24 Stunden mit Natriumhydrogensulfidlösung geschüttelt. Es zeigte sich keine Reaktion und das Öl konnte nach dem Ausäthern wieder als XX destilliert werden.

Das Semicarbazon von XX wurde aus wässrigem Methanol als käsige, schmierige Substanz erhalten. Nach Waschen mit Äthanol und Äther und zweimaligem Umkrystallisieren aus Chloroform-Äthanol schmolzen die weissen Nadeln bei 165–167°. Bei langsamem Erhitzen trat bei 115–120° eine Umwandlung der Krystalle, unter vorübergehendem Weichwerden, ein. Zur Analyse wurde 3 Stunden bei 80° und 0,04 mm getrocknet. Smp. 165–167°.

3,030 mg Subst. gaben 6,710 mg CO₂ und 1,922 mg H₂O

1,419 mg Subst. gaben 0,189 cm³ N₂ (23°, 744 mm)

C₁₄H₁₉O₃N₃ (277,31) Mono- Ber. C 60,63 H 6,91 N 15,15%

C₁₅H₂₁O₃N₃ (291,34) Di- „ „ 61,83 „ 7,27 „ 14,43%

Gef. „ 60,43 „ 7,10 „ 15,07%

Aus den Mutterlaugen der Semicarbazon-Krystallisation wurde weitere Substanz gewonnen (Smp. 164–167°). Zusammen mit dem Material vom Smp. 165–167° wurden 140 mg nach der Durchlaufmethode an 3,7 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Äther-Aceton-Gemischen eluierten Fraktionen hatten alle den Smp. 165–167° und 166–168°. Mit Gemischen von Äther und Aceton über 50% wurde sehr wenig eines gelblichen Öles eluiert. Eine Mischprobe des Semicarbazons von XIX (Smp. 175–177°) mit demjenigen von XX (Smp. 165–167°) ergab keine Depression!

Ein Versuch, bei dem anstelle von Kalium Natrium verwendet wurde, ergab eine Ausbeute von 77%. Eine Probe von XX mit wässrigem NaOH und Äthanol an der Luft geschüttelt ergab keine Färbung, wie das beim unmethylierten Tetralon VI der Fall war.

1-Methyl-5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalin (XXI) aus (XX).

300 mg von XX wurden mit 1,5 cm³ Hydrazinhydrat und 2 cm³ Äthanol, unter gelegentlichem Erwärmen, ½ Stunde in der offenen Bombe geschüttelt. Nach Zugabe von 300 mg Natrium in 6 cm³ Äthanol wurde im geschlossenen Rohr 16 Stunden auf 170–180° erhitzt. Die entstandene, gelbliche Flüssigkeit färbte sich an der Luft rötlich und wurde mit 2-n. HCl angesäuert. Nach dem Abdampfen des Alkohols am Vakuum wurde ausgeäthert und wie üblich aufgearbeitet. Es blieb ein braunes, sehr leicht flüssiges Öl zurück (300 mg). Im Molekularkolben destillierte sehr wenig bei 55–60°, die Hauptfraktion bei 60–62° und 0,04 mm. Zur Analyse wurde noch zweimal bei 58–60° und 0,04 mm destilliert. Das Öl war fast farblos.

5,447 mg Subst. gaben 15,106 mg CO₂ und 4,140 mg H₂O

6,225 mg Subst. verbrauchten 18,06 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck)

C₁₃H₁₈O₂ (206,27) Ber. C 75,69 H 8,79 2 OCH₃ 30,09%

Gef. „ 75,68 „ 8,51 „ 30,03%

5-Methyl-1,4-dimethoxy-naphtalin (XXII) aus XXI.

a) 110 mg XXI wurden mit 100 mg Palladiumkohle (ca. 20%) versetzt und 1 Stunde im Metallbad auf 220° erhitzt (entwickelter H_2 : 15 cm³, theor. 24 cm³). Das Ganze wurde in Methanol aufgenommen, die Kohle abgenutscht und diese mehrere Male mit Methanol gewaschen. Das Filtrat wurde am Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand war ein helles, leicht flüssiges Öl, das sich an der Luft dunkelblau färbte (100 mg).

Pikrat. 80 mg des Produktes wurden in wenig Äthanol gelöst und 100 mg Pikrinsäure in wenig heissem Äthanol zugegeben. Es bildete sich sofort ein brauner Niederschlag, der abgesaugt und mit Äther gewaschen wurde (ca. 60 mg). Smp. 150–160°. Durch Umkrystallisieren aus Äther mit wenig Äthanol und aus Äther mit wenig Chloroform wurden braune Nadeln vom Smp. 167–168° erhalten (Sublimation und Zersetzung). Zur Analyse wurde 3 Stunden bei 50° und 0,1 mm getrocknet.

3,670 mg Subst. gaben 7,100 mg CO₂ und 1,292 mg H₂O

2,897 mg Subst. gaben 0,250 cm³ N₂ (23°, 739 mm)

C₁₉H₁₇O₆N₃ (431,35) Ber. C 52,90 H 3,97 N 9,74%

Gef. „ 52,80 „ 3,94 „ 9,68%

b) 100 mg XXI wurden mit 250 mg (theor. 240 mg) Chloranil in 3 cm³ Xylol (Sdp. 138–140°) versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluss unter Rückfluss erhitzt. Nach 17 Stunden wurde, nach Kühlen in Eiswasser, wenig ausgefallenes, braunes Material abfiltriert, das Xylol am Vakuum eingengt und das Ganze in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wurde 4mal mit 1-n. NaOH gewaschen (3 Scheidetrichter). Die Auszüge waren dunkelbraun. Nach dem Waschen mit Wasser, Trocknen und Abdestillieren des Äthers blieb ein braunes Öl zurück (250 mg). Im Molekularkolben destillierte bei 0,2 mm und 85–95° ein helles, leicht flüssiges Öl (90 mg), das sich an der Luft dunkelblau färbte. Der Rückstand war eine zähe Masse. Eine Probe mit Pikrinsäure versetzt ergab das gleiche Pikrat, wie bei der Dehydrierung mit Palladiumkohle. Die Hauptmenge des Produktes wurde mit 100 mg 1,3,5-Trinitrobenzol (Smp. 121–122°) versetzt und nach Zugabe von 1 cm³ Äthanol kurz aufgekocht. Beim Abkühlen bildeten sich rote Nadeln, neben etwas Trinitrobenzol (ca. 100 mg). Durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus Äthanol wurden hellrote Nadeln vom Smp. 176–178° erhalten (Sintern bei 170°). Zur Analyse wurde 3 Stunden bei 50° und 0,05 mm getrocknet.

3,938 mg Subst. gaben 7,940 mg CO₂ und 1,405 mg H₂O

2,694 mg Subst. gaben 0,241 cm³ N₂ (22°, 735 mm)

C₁₉H₁₇O₆N₃ (415,35) Trinitrobenzolat Ber. C 54,94 H 4,13 N 10,12%

Gef. „ 55,02 „ 3,99 „ 10,02%

Zusammen mit dem aus den Mutterlaugen gewonnenen Material, wurden 60 mg Trinitrobenzolat in 3 cm³ Benzol und 7 cm³ Ligroin gelöst und an 5 g Al₂O₃ chromatographisch zersetzt¹⁾. Es wurde 10mal mit je 9 cm³ Ligroin + 1 cm³ Benzol wenig schwach gelb gefärbtes Öl eluiert, das nicht krystallisierte.

7-Keto-1,4-dimethoxy-13-methyl-5,6,7,9,10,13-hexahydro-phenanthren (V).

Das zur Herstellung des 1-Diäthyl-amino-butanon-(3)-jodmethylats²⁾ verwendete Diäthylamino-butanon wurde aus einem Kolben mit einer Kolonne rektifiziert und destillierte bei 68,0–68,5° und 10 mm. Zu 800 mg Diäthylamino-butanon wurden unter Kühlen in Eiswasser und unter Feuchtigkeitsausschluss 0,4 cm³ (880 mg) Methyljodid sehr langsam zugetropft. Es entstand eine milchige Trübung und beim Stehen in Eiswasser schieden sich bald Krystalle aus. (Bei schnellem Zugeben des Methyljodids trat sehr heftige Reaktion ein und das Produkt krystallisierte nicht.) Nach ½ Stunde Stehen bei 0° krystallisierte die Masse beim Anreiben durch. Nach 1 Stunde Stehen bei Zimmertemperatur wurden die Krystalle durch Dekantieren 2mal mit trockenem Äther gewaschen.

¹⁾ Pl. A. Plattner und A. St. Pfau, Helv. **20**, 224 (1937).

²⁾ A. L. Wilds und C. H. Shunk, Am. Soc. **65**, 471 (1943).

Unter Feuchtigkeitsausschluss wurden 260 mg (2,4 Äquiv.) Natrium, unter Zusatz von sehr wenig pulverisiertem Eisen(III)-nitrat, in trockenem, flüssigem Ammoniak gelöst. Die blaue Farbe verschwand beim Schütteln nach einiger Zeit. Das Ammoniak wurde bei Zimmertemperatur verflüchtigt und der Rest im Vakuum vollständig entfernt. Es blieb eine hellgraue Kruste von Natriumamid, die mit 7 cm³ absolutem Benzol versetzt wurde. Der Kolben wurde mit einem Stickstoffeinleitungsrohr und einem Rückflusskühler mit Chlorcalciumrohr versehen und 1,0 g 1-Methyl-2-keto-5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (XX) in 5 cm³ absolutem Benzol zugegeben. Es bildete sich eine dunkle Suspension, die 15 Minuten in einem kalten Wasserbad geschüttelt wurde. Die Suspension des Diäthylamino-butanonjodmethylenates (aus 800 mg „Mannich-Base“) wurde in 5 cm³ absolutem Isopropylalkohol zugegeben. Nach 15 Minuten Schütteln in einem kalten Wasserbad war die Lösung hell orange und wurde noch 15 Minuten auf dem Wasserbad gelinde erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden 5 cm³ 2-n. H₂SO₄ zugegeben und die Benzolschicht in drei Scheidetrichtern noch zweimal mit 2-n. H₂SO₄, dann mit Wasser gewaschen. Die gelbe Benzollösung wurde über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum abgedampft. Es blieb ein rotbraunes, sehr zähes Öl (1,2 g) zurück. Eine Probe, im Molekularkolben destilliert, ergab zunächst sehr wenig Ausgangsmaterial, dann bei 195–200° und 0,03 mm eine glasige, spröde Masse. Durch Stehenlassen in wenig Äther konnten keine Krystalle erhalten werden. Es wurden deshalb 500 mg des Reaktionsproduktes nach der Durchlaufmethode an 13 g Al₂O₃ chromatographiert. Mit Petroläther und wenig Benzol wurde sehr wenig farbloses Öl eluiert. Aus den Fraktionen Petroläther mit 70% Benzol bis Benzol 100% wurde ein gelbliches Öl erhalten, das beim Anreiben in Nadeln krystallisierte (250 mg) Smp. 114–118°. Aus den Benzol-Äthergemischen und aus Äther wurden 200 mg gelbbraunes, zähes Öl erhalten, das nicht krystallisierte. Mit Aceton und Methanol wurde am Schluss noch etwas braunes Öl eluiert. Die Fraktionen mit Smp. 114–118° wurden aus Äthanol und aus Äther-Petroläther umkrystallisiert. Die weissen Blättchen schmolzen bei 120–121°. Zur Analyse wurde 3 Stunden bei 60° und 0,02 mm getrocknet.

4,187 mg Subst. gaben 11,490 mg CO₂ und 2,812 mg H₂O

3,851 mg Subst. verbrauchten 8,520 cm³ Na₂S₂O₃ 0,02-n. (Zeisel-Vieböck)

C₁₇H₂₀O₃ (272,33) Ber. C 74,97 H 7,40 2 OCH₃ 22,79%

Gef. „ 74,89 „ 7,53 „ 22,89%

Die Substanz war sehr gut löslich in Aceton, gut in Benzol und warmem Äthanol, ziemlich schlecht in kaltem Äther.

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon krystallisierte aus Dioxan-Äthanol in hellroten Prismen vom Smp. 219–221° (Sintern bei 215°). Zur Analyse wurde 2 Stunden bei 80° und 0,02 mm getrocknet.

4,104 mg Subst. gaben 9,138 mg CO₂ und 2,052 mg H₂O

3,065 mg Subst. gaben 0,338 cm³ N₂ (24°, 742 mm)

C₂₃H₂₄O₆N₄ (452,45) Ber. C 61,05 H 5,35 N 12,38%

Gef. „ 60,76 „ 5,60 „ 12,37%

Das bei der Chromatographie erhaltene, nicht krystallisierte, braune Öl wurde in wenig Äthanol aufgenommen, mit Krystallen vom Smp. 120–121° angeimpft und mehrere Tage im Eisschrank aufbewahrt. Es konnten keine Krystalle erhalten werden (A). Der zweite Teil des Ringschlussproduktes (700 mg) wurde in Äthanol aufgenommen, mit Krystallen vom Smp. 120–121° angeimpft und bei 0° stehengelassen. Nach 2 Tagen hatte sich ein Niederschlag gebildet. Die Krystalle konnten nur schwer von dem zähen Öl befreit werden und schmolzen bei 113–116° (200 mg). Das vom Äthanol befreite Filtrat war wieder ein braunes, zähes Öl (B). Um zu untersuchen, ob (A) und (B) noch nicht ringgeschlossen waren, wurde das Öl ((A) + (B), 600 mg), in 5 cm³ Methanol gelöst und dazu 600 mg Natrium in 25 cm³ Methanol gegeben. Das Ganze wurde auf dem Wasserbad unter Stickstoff 1 Stunde erhitzt, dann das Methanol am Vakuum abgedampft, etwas Wasser zugegeben und mit 2-n. H₂SO₄ angesäuert. Die dunkelbraune Lösung wurde 3mal mit Benzol ausgezogen, das Benzol mit Sodalösung und Wasser gewaschen und nach dem Trocknen abdestilliert. Es blieb ein dunkelbraunes Öl, das in wenig Äthanol aufgenommen

und mit Krystallen vom Smp. 120–121° angeimpft und im Eisschrank aufbewahrt wurde. Es konnten keine Krystalle erhalten werden, dagegen fielen bei Zugabe von Äther amorphe Flocken aus, die abfiltriert wurden. Sie schmolzen unbestimmt über 200° (Polymeres). Weitere analoge Ansätze gaben 43–48-proz. Ausbeute am chromatographisch gereinigtem V vom Smp. 116–119°.

An Stelle von Natriumamid wurde für die Salzbildung und für den Ringschluss auch Natriumäthylat verwendet. Die Ausbeute war jedoch in diesem Versuch schlecht.

Die Mikroanalysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium ausgeführt (Leitung *E. Thommen*).

Zusammenfassung.

6-Methoxy-1-naphtylamin wurde in 6-Methoxy-naphtochinon-(1,4) übergeführt. Letzteres wurde zu 6-Methoxy-1,4-naphtohydrochinon reduziert, welches bei der Methylierung 1,4,6-Trimethoxy-naphtalin lieferte. Diese Verbindung konnte durch partielle Reduktion und Verseifung des intermediär entstehenden Enoläthers in 5,8-Dimethoxy-2-tetralon übergeführt werden.

Es wurden Bedingungen gefunden, die gestatten, das 5,8-Dimethoxy-2-tetralon in 1-Stellung zu methylieren, was durch Abbau zu 5-Methyl-1,4-dimethoxynaphtalin bewiesen wurde.

Das 1-Methyl-5,8-dimethoxy-2-tetralon wurde mit der „*Man-nich*-Base“ zu einer Verbindung $C_{17}H_{20}O_3$ kondensiert, welche wahrscheinlich das 7-Keto-1,4-dimethoxy-13-methyl-5,6,7,9,10,13-hexahydro-phenanthren darstellt.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

225. Versuche zur Synthese von Verbindungen der Steroidreihe.

2. Mitteilung¹⁾

von C. A. Grob und H. Wicki.

(31. VIII. 48.)

Wir haben kürzlich¹⁾ die Herstellung des 1-Methyl-2-keto-5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalins (I) beschrieben. Diese Verbindung liess sich durch C-Methylierung des 5,8-Dimethoxy-2-tetralons (II) leicht gewinnen. Da uns aber die Herstellung grösserer Mengen letzterer Verbindung aus dem nur mühsam zugänglichen 1,4,6-Trimethoxy-naphtalin ungeeignet erschien, suchten wir nach einem direkteren Verfahren zur Herstellung des substituierten β -Tetralons II.

Dies gelang nun bequem, ausgehend von 1,4-Diketo-6-methoxy-1,4,5,8,9,10-hexahydronaphtalin (III), welches, wie wir fanden,

¹⁾ 1. Mitt., C. A. Grob und W. Jundt, *Helv.* **31**, 1691 (1948).