

substances résultant de la dégradation protéolytique de l' α -amylase ont été obtenues à l'état cristallin.

L' α -amylase de pancréas de porc impure contient en outre une substance stabilisatrice. Celle-ci est thermostable et dialysable. Elle n'est pas nécessaire à l'activité amylatique, mais son action est antagoniste à la désactivation provoquée par l'enzyme protéolytique. Cette substance stabilisatrice a été enrichie.

Laboratoires de Chimie organique et inorganique
de l'Université de Genève.

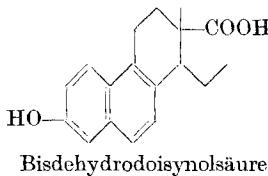
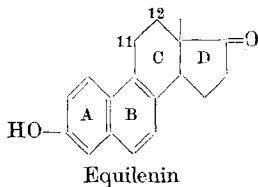
242. Abkömmlinge alkylierter β -Naphthyl-valeriansäuren.

Über oestrogene Carbonsäuren XXVI¹⁾

von P. Wieland und K. Miescher.

(3. IX. 48.)

In früheren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass Monocarbon-säuren vom Typus der Doisynolsäuren, welche sich vom Equilenin oder Oestron durch Öffnung des Ringes D ableiten, teilweise eine grössere oestrogene Wirksamkeit an der Ratte besitzen als das wirksamste in der Natur aufgefundenen weiblichen Hormon, das Oestradiol.



Kürzlich wurde nun von *Horeau* und *Jacques*²⁾ eine Verbindung der Konstitution XIIa beschrieben, welcher nach Versuchen von *E. Tschopp* im Oestrustest an der Ratte noch 1/7 der Aktivität der racemischen Bisdehydrodoisynolsäure zukommt³⁾. Sie wurde von ihnen als α , α -Dimethyl- β -äthyl-allenoisäure bezeichnet⁴⁾ und unterscheidet sich von der Bisdehydrodoisynolsäure dadurch, dass Ring C geöffnet ist und überdies die CH_2 -Gruppe in 11-Stellung fehlt. Da Oestron das Naphtalinderivat Equilenin um etwa das 30—40-fache

¹⁾ XXV, siehe *J. R. Billeter* und *K. Miescher*, *Helv.* **31**, 1302 (1948).

²⁾ *A. Horeau* und *J. Jacques*, *C. r.* **224**, 862 (1947).

³⁾ *K. Miescher*, Vortrag New York (Sept. 1947), London (Juli 1947).

⁴⁾ *R. Courrier*, *A. Horeau* und *J. Jacques*, *C. r.* **224**, 1401 (1947).

an Wirksamkeit übertrifft und andererseits *Anner* und *Miescher*¹⁾ neuerdings eine der hochwirksamen Bisdehydrodoisynolsäure an Aktivität noch überlegene Doisynolsäure hergestellt haben, war es von Interesse, eine der Dimethyl-äthyl-allenolsäure (XIIa) bzw. deren Methyläther (XIIb) entsprechende Verbindung mit tetrahydriertem Ring B zu gewinnen. Infolge der zwei asymmetrischen Kohlenstoffatome in β - und γ -Stellung zur Carboxylgruppe sind dabei zwei Racemate VIIIa und VIIIb zu erwarten.

Als Ausgangsmaterial diente das 6-Methoxy-2-tetralon (I), welches durch Anlagerung von Blausäure und nachfolgende Wasserabspaltung in das 6-Methoxy-3,4-dihydro-2-naphtonitril (II) übergeführt wurde. Aus II konnte durch alkalische Verseifung die von *Crowly* und *Robinson*²⁾ auf anderem Wege hergestellte 6-Methoxy-3,4-dihydro-2-naphtoesäure (III) erhalten werden. Die katalytische Hydrierung von III mit *Rupe*-Nickel in alkalischer Lösung führte zur 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphtoesäure (IV), deren Synthese *Price* und *Kaplan*³⁾ bereits auf andere Weise erzielt hatten. Die Herstellung des 2-Propionyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalins (V) erfolgte aus IV über das Säurechlorid, welches mit Diäthylcadmium umgesetzt wurde. Das ölige Keton V wurde einerseits durch ein krystallines Semicarbazone charakterisiert und andererseits durch Dehydrierung mit Schwefel in das bekannte, krystalline 2-Propionyl-6-methoxy-naphthalin (IX)⁴⁾ übergeführt. Mit einem authentischen Vergleichspräparat von IX wurde keine Erniedrigung des Schmelzpunktes beobachtet. Die Umsetzung von IX mit Äthylenglykol in Gegenwart von p-Toluolsulfosäure⁵⁾ als Katalysator führte zum cyclischen Äthylenacetal XV.

Aus der Verbindung V entstand mit α -Brom-isobuttersäure-äthylester und Magnesium in Äther-Benzol nach Dehydratisierung des Reaktionsproduktes, Verseifung, Abtrennung der sauren Bestandteile und Wiederveresterung mit Diazomethan der ölige Δ^3 -2,2-Dimethyl-3-(6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)-penten-1-säure-methylester (VI). Die Lage der Doppelbindung in VI ist nicht bewiesen. Infolge der leichten Hydrierbarkeit scheint jedoch eine ditertiäre Lage zwischen Ringsystem und Seitenkette ausgeschlossen. Es besteht indessen noch die Möglichkeit, dass sich die Doppelbindung in Konjugation zum aromatischen Ring befindet. Auf gleiche Weise wie VI wurde aus 2-Propionyl-6-methoxy-naphthalin (IX) der krystal-

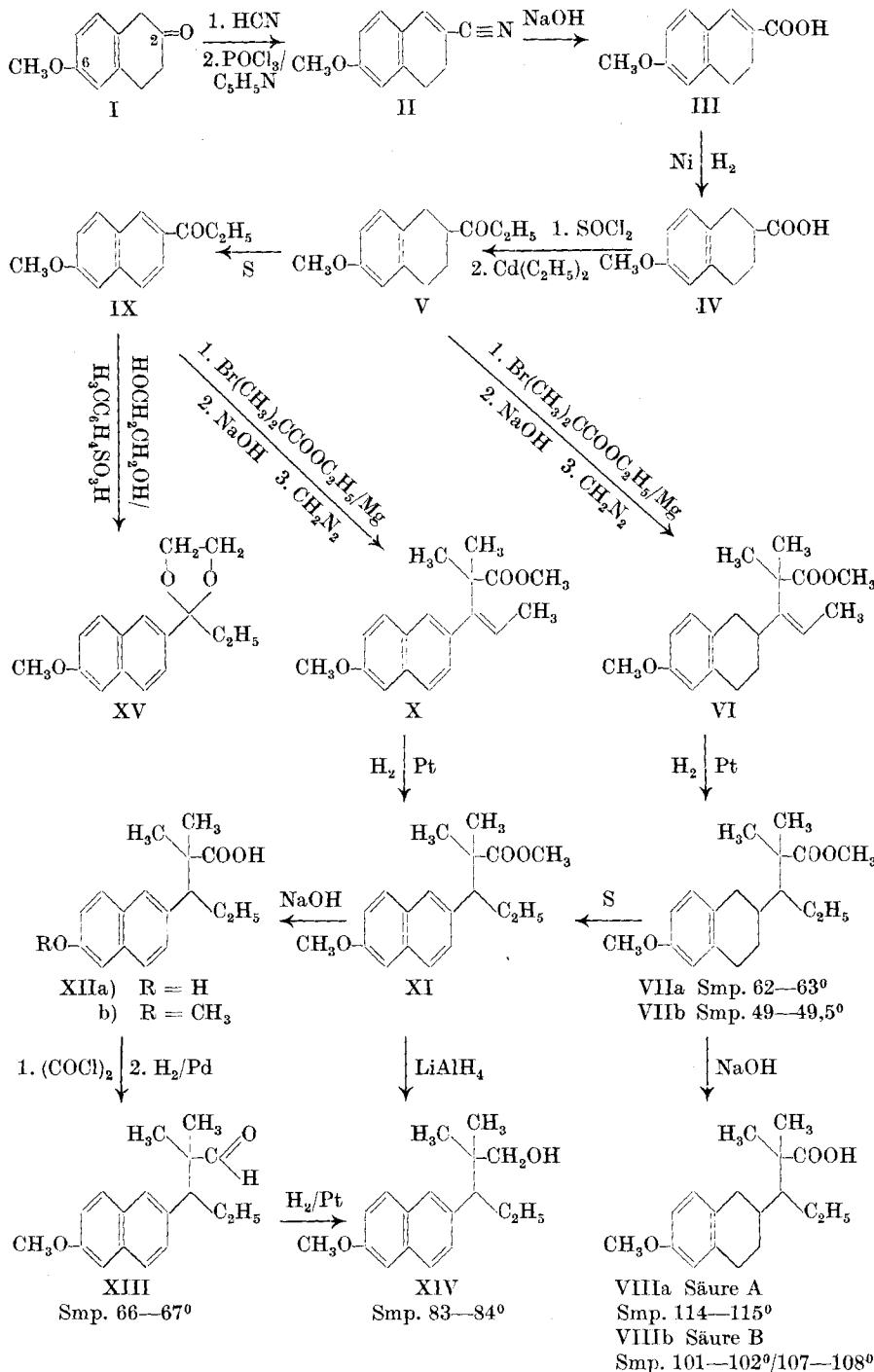
¹⁾ *G. Anner* und *K. Miescher*, *Helv.* **30**, 1422 (1947).

²⁾ *G. P. Crowly* und *R. Robinson*, *Soc.* **1938**, 2001.

³⁾ *Ch. C. Price* und *W. Kaplan*, *Am. Soc.* **66**, 477 (1944).

⁴⁾ *R. D. Haworth* und *G. Sheldrick*, *Soc.* **1934**, 864; *N. R. Campbell* und *F. W. Chattaway*, *Proc. Roy. Soc. (London)* **130 B**, 435 (1942); *R. D. Desai* und *W. S. Waravdekar*, *Proc. Indian Acad. Sci.* **24 A**, 382 (1946).

⁵⁾ *E. J. Salmi*, *B.* **71**, 1803 (1938).



line Δ^3 -2,2-Dimethyl-3-(6-methoxy-2-naphtyl)-penten-1-säure-methylester (X) erhalten¹⁾. Die Hydrierung von VI mit Platin in Methanol-Eisessig führte zu dem ölichen Gemisch der diastereomeren α, α -Dimethyl- β -(6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphtyl)-valeriansäure-methylester (VIIa und VIIb), welche durch Dehydrierung mit Schwefel in den krystallinen α, α -Dimethyl- β -(6-methoxy-2-naphtyl)-valeriansäure-methylester (XI) übergingen. XI wurde seinerseits aus X durch Hydrierung mit Platin in Methanol-Eisessig erhalten. Die aus XI durch alkalische Verseifung erhaltenen α, α -Dimethyl- β -(6-methoxy-2-naphtyl)-valeriansäure (XIIb) war mit dem von *Horeau*²⁾ beschriebenen Methyläther der α, α -Dimethyl- β -äthyl-allenolsäure (XIIb) identisch. Beim Lösen des Gemisches der Methylester VIIa und VIIb in Petroläther und Abkühlen auf -10° krystallisierte VIIa, welches nach wiederholtem Umlösen aus Petroläther bei $62-63^\circ$ schmolz. Durch alkalische Verseifung konnte daraus die α, α -Dimethyl- β -(6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphtyl)-valeriansäure (VIIIa; Säure A) vom Smp. $114-115^\circ$ erhalten werden. Zur Gewinnung des zweiten Racemates (VIIIb; Säure B) wurden die Mutterlaugenester von VIIa verseift. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren der erhaltenen Säuren aus Methanol wurde VIIIb in reinem Zustande vom Doppelschmelzpunkt $101-102^\circ$ und $107-108^\circ$ erhalten. Im Gemisch mit VIIIa gaben beide Modifikationen eine deutliche Erniedrigung des Schmelzpunktes. Der aus VIIIb mit Diazomethan gewonnene Methylester VIIb schmolz bei $49-49,5^\circ$. Bei der Mischprobe von VIIb und VIIa wurde ebenfalls eine deutliche Erniedrigung des Schmelzpunktes beobachtet.

Aus XIIb entstand bei der Behandlung mit Oxalylchlorid das entsprechende Säurechlorid, das bei der Reduktion mit Wasserstoff und Palladium-Tierkohle in das krystalline 2,2-Dimethyl-3-(6-methoxy-2-naphtyl)-pentan-1-al (XIII) überging. Mit Platin und Wasserstoff in Alkohol wurde daraus das 2,2-Dimethyl-3-(6-methoxy-2-naphtyl)-pentan-1-ol (XIV) erhalten. Die letztere Verbindung konnte auch direkt aus XI nach der Methode von *Nystrom* und *Brown*³⁾ durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid gewonnen werden.

Die Schwellenwerte der neuen Verbindungen wurden von *Tschopp* an der Ratte nach 2-maliger subcutaner Gabe in Sesamöl bestimmt. Die Resultate sind in Tabelle 1 im Vergleich zu der Bisdehydrodoisynolsäure und der Säure von *Horeau* zusammengestellt. In allen Fällen handelt es sich um die Racemate der am phenolischen Hydroxyl methylierten Verbindungen.

¹⁾ *J. Jacques* und *A. Horeau*, Bl. 1948, 711.

²⁾ *A. Horeau* und *J. Jacques* l. c.

³⁾ *R. F. Nystrom* und *W. G. Brown*, Am. Soc. 69, 1197 (1947).

Tabelle 1.

	Schwellenwert (Ratte)	
	subcutan γ	stomachal γ
Bisdehydrodoisynolsäure (α)	0,1—0,15	0,1—0,2
Säure von <i>Horeau</i> (XIIb) .	0,7	0,7
Säure A (VIIa)	10	—
Säure B (VIIIb)	2	3—4
Aldehyd XIII	7	—
Carbinol XIV	5	—

Der Übergang von der Säure von *Horeau* zur Tetrahydrosäure ist nach den Versuchen von *Tschopp* mit einer Wirkungseinbusse um das 3- bis 6-fache bei der Säure B, und einer noch ausgesprocheneren bei der Säure A verbunden. Wird in der Säure von *Horeau* das Carboxyl durch die Aldehyd- oder Carbinolgruppe ersetzt, so ergibt sich ebenfalls ein beträchtlicher Abfall der oestrogenen Wirkung, im Gegensatz zu den Analogen der Bisdehydrodoisynolsäurereihe, wo die Aktivitätsabnahme nur geringfügig ist¹⁾. Jedoch zeigen der Aldehyd XIII und das Carbinol XIV an der kastrierten Ratte bei 2-maliger subcutaner Injektion (an 2 aufeinanderfolgenden Tagen) von insgesamt 1 mg eine ganz beträchtliche Wirkungsdauer. Sie beträgt etwa 2 Monate.

Experimenteller Teil²⁾.

6-Methoxy-2-tetralon (I).

6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin wurde nach *R. B. Woodward* und *R. H. Eastman*³⁾ mit Acetanhydrid und Mennige in das 1-Acetoxy-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin übergeführt, das beim Erhitzen mit Kaliumhydrogensulfat⁴⁾ Essigsäure unter Bildung von 6-Methoxy-3,4-dihydronaphthalin abspaltete. Aus der letzteren Verbindung wurde das 6-Methoxy-2-tetralon (I) nach der Vorschrift von *W. Salzer*⁵⁾ mit Benzopersäure in Chloroform hergestellt.

6-Methoxy-3,4-dihydro-2-naphthonitril (II).

Zu 110 g pulverisiertem Kaliumcyanid und 300 cm³ Methanol gaben wir eine Lösung von 26,28 g 6-Methoxy-2-tetralon (I) in 60 cm³ Methanol. Nach Zusatz von 99 cm³ Eisessig trat Erwärmung und Umschlag der Farbe von Blau nach Rot ein. Die Reaktionslösung wurde während 20 Minuten zum Sieden erhitzt und anschliessend über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Eingießen in 2 Liter Wasser wurde mit Äther ausgeschüttelt. Zur Wasserabspaltung erhitzten wir den Rückstand der mit

¹⁾ *J. Heer* und *K. Miescher*, *Helv.* **30**, 777 (1947).

²⁾ Alle Schmelzpunkte wurden mit verkürzten Thermometern bestimmt.

³⁾ *R. B. Woodward* und *R. H. Eastman*, *Am. Soc.* **66**, 674 (1944).

⁴⁾ *W. S. Johnson*, *J. M. Anderson* und *W. E. Shelberg*, *Am. Soc.* **66**, 218 (1944).

⁵⁾ *W. Salzer*, *Z. physiol. Ch.* **274**, 39 (1942).

Wasser gewaschenen, getrockneten und eingedampften ätherischen Lösung mit 200 cm³ Pyridin und 60 cm³ Phosphoroxychlorid 10 Minuten unter Rückfluss. Die dunkel gefärbte Reaktionslösung wurde unter Rühren auf 2,5 kg Eis und 200 cm³ konzentrierte Salzsäure gegossen. Das abfiltrierte und mit Wasser gewaschene Reaktionsprodukt krystallisierte aus Methanol in derben Prismen. Nach Sublimation bei 70–80° im Hochvakuum wurden 21,42 g an farblosem 6-Methoxy-3,4-dihydro-2-naphtonitril (II) erhalten. Zur Analyse wurde noch zweimal aus Methanol umgelöst und im Hochvakuum sublimiert. Smp. 72–73°.

$C_{12}H_{11}ON$ Ber. C 77,81 H 5,99 N 7,56%
Gef. „ 77,89 „ 5,89 „ 7,49%

6-Methoxy-3,4-dihydro-2-naphtoesäure (III).

Eine Lösung von 2 g 6-Methoxy-3,4-dihydro-2-naphtonitril (II) in 60 cm³ Glykolomonomethyläther und 20 cm³ 30-proz. Natronlauge erhitzten wir während 3 Stunden unter Rückfluss. Darauf wurde in 400 cm³ Wasser gegossen und mit Äther ausgeschüttelt. Nach Ansäuern der alkalischen Lösung mit 30 cm³ konzentrierter Salzsäure wurde die ausgefallene 6-Methoxy-3,4-dihydro-2-naphtoesäure (III) abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Alkohol umkrystallisiert. Smp. 172–173°. Mit einem nach *Crowly* und *Robinson*¹⁾ hergestellten Vergleichspräparat wurde keine Erniedrigung des Schmelzpunktes beobachtet.

$C_{12}H_{12}O_3$ Ber. C 70,57 H 5,92%
Gef. „ 70,31 „ 5,69%

6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphtoesäure (IV).

2,04 g 6-Methoxy-3,4-dihydro-2-naphtoesäure (III) wurden in Form des Natriumsalzes in 100 cm³ Wasser unter Verwendung von 1 g *Raney*-Nickel-Katalysator hydriert. Nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand. Zur Analyse wurde das Hydrierungsprodukt aus Alkohol umkrystallisiert und bei 125° im Hochvakuum sublimiert. Smp. 151–152°²⁾.

$C_{12}H_{14}O_3$ Ber. C 69,88 H 6,84%
Gef. „ 70,17 „ 6,77%

2-Propionyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-napthalin (V).

67,3 g 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphtoesäure (IV) wurden über Nacht mit 50 cm³ Benzol und 150 g Thionylchlorid bei Zimmertemperatur stehen gelassen und anschliessend auf 50–60° erhitzt, bis eine homogene Lösung entstand. Nach Entfernung von Benzol und überschüssigem Thionylchlorid bei 50–60° im Vakuum destillierte das Säurechlorid bei 148° und 0,03 mm. Das Gewicht des farblosen, krystallinen Destillates betrug 60,55 g.

Zu einer eisgekühlten *Grignard*-Lösung aus 30 g Magnesium und 150 g Äthylbromid in 1200 cm³ Äther wurden im Stickstoffstrom unter Rühren 120 g Cadmiumchlorid und 600 cm³ Benzol gegeben. Zunächst wurde eine halbe Stunde unter Eiskühlung gerührt, dann 1 Stunde bei Zimmertemperatur und schliesslich eine halbe Stunde unter Erwärmung auf 40°. Nach Abkühlen auf 5° liessen wir die Lösung des Säurechlorids in 600 cm³ Benzol eintropfen. Innert 1½ Stunden wurde auf 30° und anschliessend während 4½ Stunden auf 40–45° erwärmt. Nach Zersetzen mit Eis und verdünnter Schwefelsäure, Ausschütteln der organischen Lösung mit Wasser, 2-n. Natronlauge und Wasser, Trocknen und Eindampfen erhielten wir 45 g 2-Propionyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-napthalin (V) vom Kp. 0,02 147–151°.

$C_{14}H_{18}O_2$ Ber. C 77,03 H 8,31%
Gef. „ 77,21 „ 8,12%

¹⁾ *G. P. Crowly* und *R. Robinson*, Soc. 1938, 2001.

²⁾ *Ch. C. Price* und *W. Kaplan*, Am. Soc. 66, 477 (1944).

Semicarbazon: Die Herstellung des Semicarbazons erfolgte aus 150 mg 2-Propionyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalin (V) und einer methylalkoholischen Lösung von Semicarbazid-acetat, welche aus 300 mg Semicarbazid-hydrochlorid, 600 mg Natriumacetat und 2,5 cm³ Methanol bereitet worden war. Nach Umkristallisieren aus Alkohol schmolz das erhaltene Semicarbazon bei 167—168°.

$C_{15}H_{21}O_2N_3$ Ber. C 65,43 H 7,69 N 15,26%
Gef. „ 65,19 „ 7,69 „ 15,18%

Dehydrierung von V zum 2-Propionyl-6-methoxy-naphtalin (IX).

650 mg 2-Propionyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalin (V) erhitzten wir mit 190 mg Schwefel während 4 Stunden auf 205—210°. Das im Hochvakuum sublimierte und aus Methanol und Benzol-Petroläther umkristallisierte Reaktionsprodukt schmolz bei 109—110°. Mit einem authentischen Vergleichspräparat von 2-Propionyl-6-methoxy-naphtalin (IX)¹⁾ wurde keine Erniedrigung des Schmelzpunktes beobachtet.

$C_{14}H_{14}O_2$ Ber. C 78,48 H 6,59%
Gef. „ 78,74 „ 6,81%

2-Propionyl-6-methoxy-naphtalin-äthylenacetal (XV).

In eine Mischung von 22 g 2-Propionyl-6-methoxy-naphtalin (IX), 10 g Äthylen-glykol, 80 mg p-Toluolsulfosäure und 30 cm³ Benzol liessen wir bei einer Aussentemperatur von 110—120° innert 48 Stunden 270 cm³ Benzol eintropfen. Durch das abdestillierende Benzol wurde das bei der Reaktion gebildete Wasser kontinuierlich entfernt. Anschliessend wurde die Reaktionslösung mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Nach Ausschütteln mit Äther hinterliess die mit Wasser gewaschene ätherische Lösung einen kristallinen Rückstand, welcher aus Methanol in verfilzten Nadeln vom Smp. 88—89° krystallisierte.

$C_{16}H_{18}O_3$ Ber. C 74,39 H 7,02%
Gef. „ 74,56 „ 6,95%

Δ^3 -2,2-Dimethyl-3-(6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphtyl)-penten-1-säure-methylester (VI).

Zu 10,58 g mit 1 g Jod aktiviertem Magnesium unter 120 cm³ Äther gaben wir im Stickstoffstrom unter Röhren zunächst eine Lösung von 4,06 g Benzylchlorid in 60 cm³ Äther und dann eine solche von 1,87 g Aceton in der gleichen Menge Äther. Darauf wurde in die siedende Reaktionslösung eine Mischung von 46,48 g 2-Propionyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalin (V), 80 g α -Brom-isobuttersäure-äthylester, 1 g Benzylchlorid, 280 cm³ Benzol und 160 cm³ Äther mit einer solchen Geschwindigkeit eingetropft, dass der Äther nicht zu stark ins Sieden geriet. Nach beendeter Reaktion wurde noch 1 Stunde zum Sieden erhitzt, 3½ Stunden bei Zimmertemperatur gerührt und anschliessend mit Eis und Salzsäure versetzt. Den Rückstand der mit Wasser gewaschenen, getrockneten und eingedampften Äther-Benzol-Lösung kochten wir zur Entfernung von unumgesetztem Ausgangsmaterial mit 120 g Eisessig, 1,2 Liter Methanol und 60 g Girard-Reagens P 1 Stunde unter Rückfluss. Darauf wurde in Eiswasser, welches 95,5 g Natriumcarbonat enthielt, gegossen und mit Äther ausgeschüttelt. (Aufarbeitung der wässrigen Lösung siehe weiter unten.) Die mit 2-n. Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschene und getrocknete ätherische Lösung, welche die nichtketonischen Anteile enthielt, hinterliess beim Eindampfen ein Öl, das wir zur Wasserabspaltung während 1½ Stunden im Stickstoffstrom mit 100 g Kaliumhydrogensulfat auf 175—190° erhitzten. Nach Zusatz von Eiswasser und Äther wurde die ätherische Lösung mit 1-n. Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die Hochvakuumdestillation des Rückstandes lieferte 50 g eines gelben Öles vom Kp. 0,02 140—182°.

1) R. D. Haworth und G. Sheldrick, Soc. 1934, 864.

Zur Verseifung erhitzten wir das erhaltene Öl in 3 Teilen mit je 360 cm³ Glykol-monomethyläther und 120 cm³ 30-proz. Natronlauge 1/4 Stunde im Stickstoffstrom unter Rückfluss, worauf 240 cm³ Lösungsmittel abdestilliert wurden. Die Verseifungslösungen der 3 Ansätze wurden vereint, mit 3 Liter Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Beim Ansäuern der wässriger-alkalischen Lösung mit 360 cm³ konz. Salzsäure schied sich die Δ^3 -2,2-Dimethyl-3-(6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)-penten-1-säure in Form eines gelben Öles aus. Nach Ausschütteln mit Äther wurde die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mit Diazomethan verestert und im Hochvakuum destilliert. Bei 0,06–0,065 mm und 152–155° destillierten 22,8 g eines gelb gefärbten Öles. Zur Analyse wurde der Δ^3 -2,2-Dimethyl-3-(6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)-penten-1-säure-methylester (VI) in einem Kragenkolben destilliert.

$C_{19}H_{26}O_3$ Ber. C 75,46 H 8,67%
Gef. „ 75,37 „ 8,64%

Die bei der Behandlung des Reaktionsproduktes aus 2-Propionyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalin (V) und α -Brom-isobuttersäure-äthylester mit *Girard*-Reagens P erhaltene wässrige Lösung (siehe weiter oben) (10 Liter) wurde mit 100 cm³ konzentrierter Schwefelsäure versetzt und 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Ausschütteln mit Äther wurde die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand lieferte bei der Hochvakuumdestillation 3,6 g unumgesetztes 2-Propionyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalin (V).

Gemisch der diastereomeren α , α -Dimethyl- β -(6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)-valeriansäure-methylester (VIIa und VIIb).

22,6 g Δ^3 -2,2-Dimethyl-3-(6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)-penten-1-säure-methylester (VI) wurden in 150 cm³ Methanol und 50 cm³ Eisessig gelöst und unter Verwendung von 1 g Platinoxyd katalytisch hydriert. Das Hydrierungsprodukt destillierte bei 0,03–0,05 mm und 146–150°.

$C_{19}H_{28}O_3$ Ber. C 74,96 H 9,27%
Gef. „ 74,94 „ 9,18%

Dehydrierung des Gemisches von VIIa und VIIb zum α , α -Dimethyl- β -(6-methoxy-2-naphthyl)-valeriansäure-methylester (XI).

1,2 g des Gemisches der diastereomeren α , α -Dimethyl- β -(6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)-valeriansäure-methylester (VIIa und VIIb) erhitzten wir mit 240 mg Schwefel während 3 Stunden auf 210°. Das Reaktionsprodukt wurde im Hochvakuum bei 140° sublimiert und anschliessend an 25 g Aluminiumoxyd chromatographiert. In den Petroläthereluataten fand sich der α , α -Dimethyl- β -(6-methoxy-2-naphthyl)-valeriansäure-methylester (XI). Aus Methanol umgelöst, schmolz er bei 71–72° und gab mit dem auf andere Weise (siehe weiter unten) erhaltenen Ester XI keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

$C_{19}H_{24}O_3$ Ber. C 75,97 H 8,05%
Gef. „ 76,05 „ 8,01%

Trennung der diastereomeren Methylester VIIa und VIIb.

Methylester der Säure A (VIIa): Nach Lösen des ölichen Gemisches der Methylester VIIa und VIIb im doppelten Volumen Petroläther und Abkühlen auf –10° kristallisierte der Methylester VIIa in verfilzten Nadeln. Zur Analyse wurde aus Petroläther bis zum konstanten Schmelzpunkt 62–63° umkristallisiert.

$C_{19}H_{28}O_3$ Ber. C 74,96 H 9,27%
Gef. „ 75,02 „ 9,19%

Säure A (VIIa). Eine Lösung von 970 mg des krystallinen Methylesters der Säure A (VIIa) in 10 cm³ 30-proz. Natronlauge und 30 cm³ Glykolmonomethyläther erhielten wir im Stickstoffstrom 1/4 Stunde unter Rückfluss. Anschliessend wurden 20 cm³ Lösungsmittel abdestilliert. Nach Verdünnen der Verseifungslösung mit 100 cm³ Wasser und Ausschütteln mit Äther wurde die alkalische Lösung mit 15 cm³ konzentrierter Salzsäure versetzt. Die aus der angesäuerten Lösung auf übliche Weise isolierte Säure A (VIIa) schmolz nach Umlösen aus Methanol bei 114—115°.

$C_{18}H_{26}O_3$ Ber. C 74,44 H 9,03%
Gef. „ 74,40 „ 8,81%

Säure B (VIIb). Nach Eindampfen der Mutterlauge des Methylesters der Säure A (VIIa) (siehe oben) verseiften wir den ölichen Rückstand mit 80 cm³ 30-proz. Natronlauge und 240 cm³ Glykolmonomethyläther. Das Reaktionsprodukt wurde bei 140° Badtemperatur im Hochvakuum sublimiert. Nach Lösen des Destillates in wenig Methanol und Abkühlen auf —10° setzte die Krystallisation der Säure B (VIIb) ein. Zur Analyse wurde aus Methanol umkristallisiert. Die Säure B (VIIb) zeigte den Doppelschmelzpunkt 101—102° und 107—108°, wobei sich die tiefer schmelzende Modifikation durch Animpfen in die höher schmelzende überführen liess.

$C_{18}H_{26}O_3$ Ber. C 74,44 H 9,03%
Gef. „ 74,54 „ 9,04%

Methylester der Säure B (VIIb). Der Methylester wurde aus einer Lösung der freien Säure B (VIIb) in Methanol mit ätherischer Diazomethan-Lösung hergestellt. Nach Umlösen aus Methanol schmolz VIIb bei 49—49,5°. Mit dem Methylester der Säure A (VIIa) wurde eine deutliche Erniedrigung des Schmelzpunktes beobachtet.

$C_{19}H_{28}O_3$ Ber. C 74,96 H 9,27%
Gef. „ 75,19 „ 9,33%

*A³-2, 2-Dimethyl-3-(6-methoxy-2-naphthyl)-penten-1-säure-methylester
(X)¹⁾.*

Zu 11 g mit 1,27 g Jod aktiviertem Magnesium unter 120 cm³ Äther gaben wir unter Röhren im Stickstoffstrom eine Lösung von 2 g Benzylchlorid in 60 cm³ Äther und anschliessend eine solche von 2,32 g Aceton, 500 mg Benzylchlorid und 4 g α -Brom-isobuttersäure-äthylester in der gleichen Menge Äther. In die siedende Lösung wurde eine Mischung von 42,8 g 2-Propionyl-6-methoxy-naphthalin (IX), 78 g α -Brom-isobuttersäure-äthylester, 2 g Benzylchlorid, 330 cm³ Benzol und 80 cm³ Äther eingetropft. Nach beendetem Eintropfen setzte die Reaktion ein. Die Innentemperatur betrug 50°. Innert einer halben Stunde war die heftige Reaktion zu Ende, worauf unter Zusatz von 100 cm³ Äther eine Stunde unter Rückfluss gekocht und anschliessend 2 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt wurde. Nach Zersetzen mit Eis und Salzsäure wurde die organische Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Den Rückstand erhielten wir zur Wasserabspaltung mit 100 g Kaliumhydrogensulfat im Stickstoffstrom eine halbe Stunde auf 170—180°. Nach Zusatz von Äther und Wasser wurde die ätherische Lösung mit Wasser, verdünnter Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die Hochvakuumdestillation lieferte 60,5 g eines Öles, das wir zur Verseifung mit 400 cm³ 30-proz. Natronlauge und 1,2 Liter Glykolmonomethyläther im Stickstoffstrom 1/4 Stunde unter Rückfluss kochten. Anschliessend wurden 800 cm³ Lösungsmittel abdestilliert. Nach Zusatz von Wasser und Entfernung der neutralen Anteile mit Äther wurde die alkalische Lösung angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Der Rückstand der mit Wasser gewaschenen, getrockneten und eingedampften ätherischen Lösung wurde mit

¹⁾ *J. Jacques und A. Horeau, Bl. 1948, 711.*

Diazomethan verestert. Aus Methanol krystallisierten 43,8 g Δ^3 -2,2-Dimethyl-3-(6-methoxy-2-naphthyl)-penten-1-säure-methylester (X) vom Smp. 89–90°.

$C_{19}H_{22}O_3$ Ber. C 76,48 H 7,43%
Gef. „ 76,67 „ 7,46%

α, α -Dimethyl- β -(6-methoxy-2-naphthyl)-valeriansäure-methylester (XI).

1,8 g Δ^3 -2,2-Dimethyl-3-(6-methoxy-2-naphthyl)-penten-1-säure-methylester [(X) wurden in 150 cm³ Methanol und 15 cm³ Eisessig unter Verwendung von 200 mg Platin-oxyd katalytisch hydriert. Das Hydrierungsprodukt krystallisierte aus Methanol in farblosen Nadeln vom Smp. 72–73°.

$C_{18}H_{24}O_3$ Ber. C 75,97 H 8,05%
Gef. „ 76,10 „ 8,19%

α, α -Dimethyl- β -(6-methoxy-2-naphthyl)-valeriansäure (XIIb)¹⁾.

3,5 g des α, α -Dimethyl- β -(6-methoxy-2-naphthyl)-valeriansäure-methylesters (XI) kochten wir mit 35 cm³ 30-proz. Natronlauge und 105 cm³ Glykolmonomethyläther $\frac{1}{4}$ Stunde im Stickstoffstrom unter Rückfluss. Anschliessend wurden 70 cm³ des Lösungsmittels abdestilliert. Aus der mit Wasser verdünnten und mit Äther gewaschenen Verseifungslösung schied sich beim Ansäuern ein Öl aus, welches in Äther aufgenommen wurde. Nach Umlösen des Rückstandes der mit Wasser gewaschenen, getrockneten und eingedampften ätherischen Lösung aus Alkohol schmolz die erhaltene α, α -Dimethyl- β -(6-methoxy-2-naphthyl)-valeriansäure (XIIb) bei 129–130°.

$C_{18}H_{22}O_3$ Ber. C 75,49 H 7,74%
Gef. „ 75,73 „ 7,88%

2,2-Dimethyl-3-(6-methoxy-2-naphthyl)-pentan-1-al (XIII).

2,25 g α, α -Dimethyl- β -(6-methoxy-2-naphthyl)-valeriansäure (XIIb) wurden mit 2,5 cm³ Oxalylchlorid und 2,5 cm³ Benzol auf dem Wasserbade bis zum Aufhören der Gasentwicklung erwärmt. Anschliessend wurde im Vakuum zur Trockene verdampft. Nach zweimaligem Aufnehmen des ölichen Rückstandes in 20 cm³ Benzol und Eindampfen im Vakuum leiteten wir durch die Lösung des Säurechlorides in 50 cm³ Xylol, das 1 g 10-proz. Palladium-Tierkohle enthielt, bei 90° einen raschen Strom von Wasserstoff. Nach 18 Minuten war die Salzsäureentwicklung beendet, worauf vom Katalysator abfiltriert und im Vakuum eingedampft wurde. Zur Hydrolyse von unumgesetztem Säurechlorid erhitzten wir den Rückstand mit wässrigem Dioxan kurz auf 80°. Nach Zusatz von Äther wurde die ätherische Lösung mit verdünnter Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Den ölichen Rückstand erhitzten wir mit 4 g Girard-Reagens P, 8,08 g Eisessig und 80 cm³ Methanol während 1 Stunde unter Rückfluss. Darauf wurde in Eiswasser gegossen, welches 6,4 g Natriumcarbonat enthielt. Die wässrige Lösung (2 Liter) wurde mit Äther ausgeschüttelt und dann mit 100 cm³ konzentrierter Salzsäure versetzt. Aus der angesäuerten Lösung konnte das 2,2-Dimethyl-3-(6-methoxy-2-naphthyl)-pentan-1-al (XIII) durch Ausschütteln mit Äther gewonnen werden. Nach Umlösen aus Methanol schmolz es bei 66–67°.

$C_{18}H_{22}O_2$ Ber. C 79,96 H 8,20%
Gef. „ 80,28 „ 8,03%

Semicarbazone: Das auf übliche Weise hergestellte Semicarbazone wurde aus einem Gemisch von Dioxan, Methanol und Wasser umkrystallisiert. Smp. 188–189°.

$C_{19}H_{25}O_2N_3$ Ber. C 69,70 H 7,70 N 12,84%
Gef. „ 69,69 „ 7,65 „ 12,85%

¹⁾ A. Horeau und J. Jacques, C. r. 224, 862 (1947); J. Jacques und A. Horeau, Bl. 1948, 711.

2,2-Dimethyl-3-(6-methoxy-2-naphthyl)-pentan-1-ol (XIV).

a) Aus 2,2-Dimethyl-3-(6-methoxy-2-naphthyl)-pentan-1-al (XIII): 400 mg XIII wurden in 20 cm³ Methanol unter Verwendung von 50 mg Platinoxyd-Katalysator hydriert. Nach Umkristallisieren aus Methanol schmolz das Hydrierungsprodukt bei 83–84°.

C₁₈H₂₄O₂ Ber. C 79,37 H 8,88%
Gef. „ 79,49 „ 8,77%

b) Aus α, α -Dimethyl- β -(6-methoxy-2-naphthyl)-valeriansäure-methylester (XI): In eine Lösung von 190 mg Lithiumaluminiumhydrid in 20 cm³ Äther ließen wir unter Rühren im Stickstoffstrom eine solche von 2,5 g XI in 35 cm³ Äther eintropfen. Nach beendetem Eintropfen wurde noch 25 Minuten bei Zimmertemperatur gerührt und dann mit Wasser und 10 cm³ 2-n. Schwefelsäure zersetzt. Der Rückstand der mit Wasser gewaschenen, getrockneten und eingedampften ätherischen Lösung wurde aus Methanol umkristallisiert. Das auf diese Weise erhaltene 2,2-Dimethyl-3-(6-methoxy-2-naphthyl)-pentan-1-ol (XIV) schmolz bei 82–83° und gab mit dem unter a) erhaltenen Präparat keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

C₁₈H₂₄O₂ Ber. C 79,37 H 8,88%
Gef. „ 79,34 „ 8,84%

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. Gysel durchgeführt.

Zusammenfassung.

Ausgehend von 6-Methoxy-2-tetralon wurden die beiden Racemate der α, α -Dimethyl- β -(6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)-valeriansäure hergestellt.

Ferner wurde die bereits von Horeau und Jacques über andere Zwischenprodukte erhaltene α, α -Dimethyl- β -(6-methoxy-2-naphthyl)-valeriansäure gewonnen und die Carboxylgruppe durch die Aldehyd- sowie die Carbinolgruppe ersetzt.

Die neuen Verbindungen erwiesen sich als oestrogen wirksam.

Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.