

41. Wataru Nagata und Tadao Terasawa : Totalsynthetische  
Untersuchungen an Steroiden. II.\*<sup>1</sup> Synthese des  
6-Methoxy-3,4-dihydro-2(1H)-naphthalinons.

(Forschungslaboratorium, Shionogi & Co., AG.\*<sup>2</sup>)

Am Anfang der Durchführung unserer Pläne, biologisch sehr wichtige Steroide auf totalsynthetischem Wege herzustellen, war die Auswahl des Ausgangsmaterials unter der Mannigfaltigkeit der Strukturen sowie die Orientierung der funktionellen Gruppen der Steroidhormone von großer Wichtigkeit. Es wäre sehr vorteilhaft, wenn ein Ausgangsmaterial, nicht nur zum Konstruieren des Steroidgrundkörpers, sondern auch im Sinne der richtigen Orientierung der Sauerstoff-Funktionen, gleichmässig als A/B-, B/C- und C/D-Ring nützlich und trotzdem ohne viele Mühe in reicher Menge erhältlich, gefunden werden könnte. Aus dieser Betrachtung heraus wurde 6-Methoxy-3,4-dihydro-2(1H)-naphthalinon (VII), das zu einem solchen Zweck bisher noch nicht erfolgreich angewendet worden war, herangezogen.

Über die Synthese des instabilen aber sehr reaktionsfreudigen 6-Methoxy-3,4-dihydro-2(1H)-naphthalinons wurden in der Literatur schon zwei verschiedene Methoden, nämlich von Robinson und Weygand<sup>1)</sup> einerseits und von Salzer<sup>2)</sup> andererseits beschrieben. Die letztere besteht aus der Oxydation des 6-Methoxy-3,4-dihydronaphthalins (IV) mit Benzopersäure oder Phthalmonopersäure. Infolge von einigen Schwierigkeiten, die uns bei der Verfolgung der Salzer'schen Angaben begegneten, war eine weitere, nähere Untersuchung dieser interessanten Oxydationsreaktion nötig, die dann eine wesentliche Verbesserung dieser Methode ergab.

Von 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin<sup>3)</sup> ausgehend, wurde das Ausgangsmaterial, d.h. 6-Methoxy-3,4-dihydronaphthalin (IV) zuerst in Anlehnung an die Vorschriften von Johnson<sup>4)</sup> oder Woodward<sup>5)</sup> durch Oxydation mit Bleitetraacetat und durch anschließende pyrolitische Essigsäure-Abspaltung des resultierten 1-Acetoxy-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalins hergestellt. Dabei fand aber manchmal eine unliebsame Dimerisierung<sup>5)</sup> des Produktes in erheblichem Maß statt, deren Ursache scheinbar in der katalytischen Wirkung der abgespaltenen Essigsäure zu suchen ist. Wegen der schwierigen Reproduzierbarkeit dieses Prozesses wurde ein anderer Weg gesucht, der in der Anwendung der Bamford-Reaktion<sup>6)</sup> an 6-Methoxy-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalinon (I) besteht. Der andere synthetische Weg zum 6-Methoxy-3,4-dihydronaphthalin aus (I), der in der Reduktion von (I) und der nachfolgenden Wasserabspaltung besteht, wurde zwar schon in der Literatur<sup>2,5)</sup> angegeben, aber dieser wird sehr oft in der ersten Reduktionsstufe nachteilig von einer vollständigen Entfernung des Sauerstoffes an C-1 begleitet. 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin ließ sich nach den Angaben<sup>7-9)</sup> mit Chromsäure oxydieren und die Um-

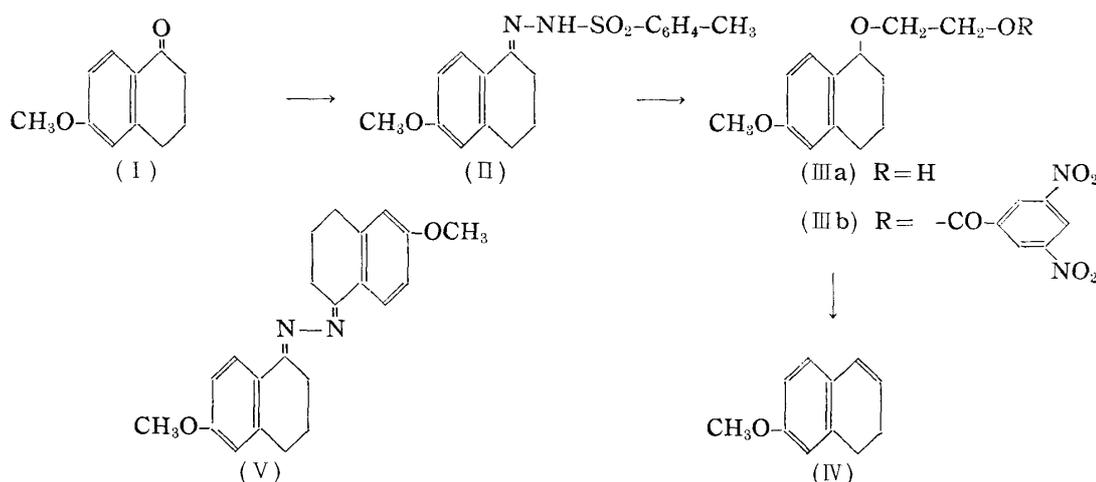
\*<sup>1</sup> I. Mitt. W. Nagata, T. Terasawa, S. Hirai, K. Takeda : Beitrag zu "Tetrahedron Letters."

\*<sup>2</sup> Imafuku, Amagasaki, Hyogo-ken (永田 亘, 寺沢唯夫).

- 1) R. Robinson, F. Weygand : J. Chem. Soc., **1941**, 386. vgl. noch J. W. Cornforth, R. H. Cornforth, R. Robinson : *Ibid.*, **1942**, 689.
- 2) W. Salzer : Z. physiol. Chem., **274**, 39 (1942); D. R. P. 708,114; 714,848 (C. A., **37**, 2748 (1943); **38**, 2052 (1944)).
- 3) G. Stork : J. Am. Chem. Soc., **69**, 576 (1947).
- 4) W. S. Johnson, J. M. Anderson, W. E. Shelberg : *Ibid.*, **66**, 218 (1944).
- 5) R. B. Woodward, R. H. Eastman : *Ibid.*, **66**, 674 (1944).
- 6) W. R. Bamford, T. S. Stevens : J. Chem. Soc., **1952**, 4735.
- 7) V. C. E. Burnop, G. H. Elliott, R. P. Linstead : *Ibid.*, **1940**, 727.
- 8) E. Schwenk, D. Papa : J. Am. Chem. Soc., **67**, 1432 (1945).
- 9) G. Stork : *Ibid.*, **69**, 2936 (1947).

setzung des erhaltenen 6-Methoxy-3,4-dihydro-1(2*H*)-naphthalinons mit *p*-Tosylhydrazin ergab in einer Ausbeute von 93% *p*-Tosylhydrazon (II), das sich ohne weiteres in einer Natriumglykolat-Lösung erhitzen ließ. Das durch eine Destillation gereinigte Produkt stellte einen Glykoläther (IIIa) dar, dessen Struktur sowohl in sich selbst, als auch in einem Derivat, 3,5-Dinitrobenzoat (IIIb) festgestellt wurde. Dieses Derivat ließ sich beim Erhitzen, besser bei der Destillation in Gegenwart einer katalytischen Menge des Kaliumbisulfates, sehr leicht in das gewünschte 3,4-Dihydronaphthalin (IV) verwandeln. Aus diesem Ergebnis geht sehr plausibel hervor, daß dieser Glykoläther meistens in der Bamford-Reaktion als Zwischenprodukt vorliegt.

Aus dem Destillationsrückstand ließ sich ein stickstoffhaltiges Produkt in geringer Menge (unter 0.5%) isolieren, das nach Analysenwert sowie Ultraviolett- und Infrarot-Spektren als eine Diazo-Verbindung (V) nachgewiesen wurde. Ein derartiges Produkt ist auch von Bamford<sup>6)</sup> beim Umsetzen des Acetophenon-tosylhydrazons isoliert worden. Zum präparativen Zweck wurden diese Prozesse besser ohne Isolierung des Zwischenproduktes (IIIa) in einer Stufe durchgeführt und dadurch konnte Dihydronaphthalin (IV) aus Tosylhydrazon (II) in einer Ausbeute von ca. 80% hergestellt werden. Dieser synthetische Weg zum (IV) aus 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin ist im Vergleich zu demjenigen der Angaben<sup>4,5)</sup> allerdings etwas weitläufig, doch in Hinsicht der Reproduzierbarkeit viel vorteilhafter.



Schema 1.

6-Methoxy-3,4-dihydronaphthalin (IV) ließ sich dann nach der Angabe von Salzer<sup>2)</sup> mit Benzoesäure oxydieren und das resultierende ölige Produkt wurde in Gegenwart einer katalytischen Menge von Kaliumbisulfat<sup>\*3</sup> bei vermindertem Druck destilliert, wobei eine Sublimation der in beträchtlicher Menge gespaltenen Benzoesäure die glatte Destillation des erwünschten Produktes stark erschwerte. Schütteln mit Lauge zur Entfernung der entstandenen Benzoesäure von 6-Methoxy-3,4-dihydro-2(1*H*)-naphthalinon (VII) verursachte, wie schon allgemein bekannt ist, unter Zusammenwirkung mit den Luft-Sauerstoff die erhebliche Bildung einer Tetralonblau<sup>10)</sup> Färbung, wodurch ein beträchtlicher Verlust und eine Verschmutzung des Produktes erfolgte. Diese Schwierigkeit konnte zwar durch Isolierung des Produktes in Form eines Natriumbisulfit-Adduktes, wie angegeben, ziemlich überwunden werden, aber dessen Regenerierung mit Mineralsäure oder Natriumcarbonat ergab keine genügende Ausbeute. Ferner verursachte die Pyrolyse eine unliebsame Dimerisierung und ergab ein stereoisomeres Gemisch von (Xa) in reichlicher Menge, worüber unten noch näher gesprochen wird. Wegen dieser zwei Schwierigkeiten ließ sich 6-Me-

\*3 Siehe experimenteller Teil und dort zitierte Fußnote.

10) H. W. Wanzlick, M. Lehmann-Horchler, S. Mohrmann: Chem. Ber., **90**, 2521 (1957).

thoxy-3,4-dihydro-2(1*H*)-naphthalinon nach dieser Herstellungsweise nur mit schlechter Ausbeute sowie geringer Reinheit erhalten.

Mit Rücksicht darauf und außerdem wegen der Notwendigkeit der Darstellung von 6-Methoxy-3,4-dihydro-1(2*H*)-naphthalinon als Ausgangsmaterial in reichlicher Menge, wurde Benzoepersäure durch Essigpersäure ersetzt, da die letztere viel leichter und einfacher darstellbar ist.

Demgemäss wurde 6-Methoxy-3,4-dihydronaphthalin (IV) mit Essigpersäure oxydiert und das entstandene Produkt (VIb) wurde ebenfalls einer pyrolytischen Abspaltung unterworfen, wobei sich die entstandene Essigsäure wegen ihrer Flüchtigkeit zwar sehr leicht entfernen ließ, aber die Dimerisierung ebenfalls in auffallender Weise auftrat.

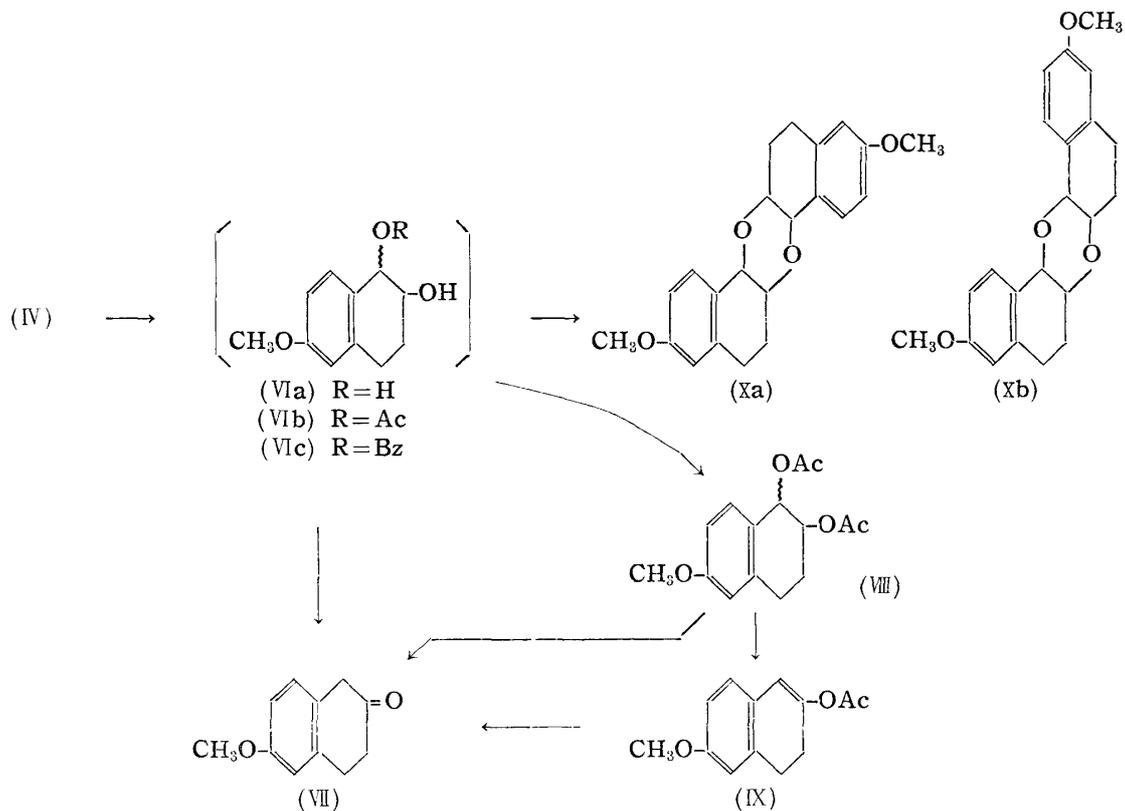
Das hierbei entstandene Dimerprodukt zeigte keinen scharfen Schmelzpunkt und stellte ein sehr schwer trennbares Gemisch dar, von dem aber nach mehrmaligem Umkristallisieren eine Substanz vom scharfen Schmp. 246~247° abgetrennt werden konnte. Sowohl diese als auch das ursprüngliche Kristallisat zeigten in den Infrarot-Spektren nur die Banden für Benzol sowie ätherische Bindung und keine OH- sowie C=O-Banden und im Ultraviolett-Spektrum die Absorptionsmaxima bei 229, 277~278 und 285 m $\mu$ , die demjenigen des 6-Methoxy-1,2-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-acetonids\*<sup>4</sup> sehr ähnlich waren, nur daß die Intensität der Absorptionen verdoppelt war. Ferner stimmten die Analysenwerte der beiden mit der Molekularformel C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> sehr gut überein. Aus diesem Befund ergab sich, daß dieses Kristallisat offenbar aus einem stereoisomeren Gemisch besteht und ihm die Formel (Xa) zukommen dürfte. Eine andere mögliche Formulierung (Xb), die eine unsymmetrische Dimerisierung aufweist, dürfte sich aus der unten zu diskutierenden Bildungsweise des Dimeres ausschließen lassen.

Im allgemeinen verläuft die säure katalytische Aufspaltung des Styroltypsepoxydes,<sup>11-16)</sup> trotz der verschiedenen sterischen Effekte<sup>11)</sup> sowie der *trans*-di axialen Aufspaltungsregel,<sup>17)</sup> unter dem ausschließlichen Angriff der Substituenten gegen den benzylicischen Kohlenstoff. Die Ursache dieser Eigentümlichkeit der Reaktion ist ohne Zweifel in der außerordentlichen Stabilität des Benzyl-Carboniumions in Gegenwart von Proton zu suchen, die meistens zur abnormalen Aufspaltung des Epoxides führt.<sup>12), \*4</sup> Im Fall der Persäure-Oxydation von (IV) stellte das erste ölige Produkt im Gegensatz zur Salzer'schen Ansicht kein 1,2-Epoxid (XI) oder erwünschtes 3,4-Dihydro-2(1*H*)-naphthalinon (VII), sondern hauptsächlich ein isomeres Gemisch von *cis*- und *trans*-1-Acyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthol\*<sup>5</sup> (VIb) oder (VIc) dar. Die schlagenden Beweise dafür wurden durch folgende Tatsachen beigebracht. Erstens lieferten diese Produkte, (VIb sowie VIc), obwohl sie nicht rein isoliert wurden, während der Pyrolyse in reichlicher Menge Essigsäure bzw. Benzoesäure und zweitens ließen sie sich mit Acetanhydrid und Pyridin unter milden Bedingungen glatt zum entsprechenden Diacetat (VIII) (Siehe unten) bzw. Benzoyloxy-acetoxy-derivat\*<sup>4</sup> überführen. Hierbei konnte das Epoxid (XI) trotz der milden Oxydationsbedingungen nicht

\*4 III. Mitteilung dieser Reihe, im Druck.

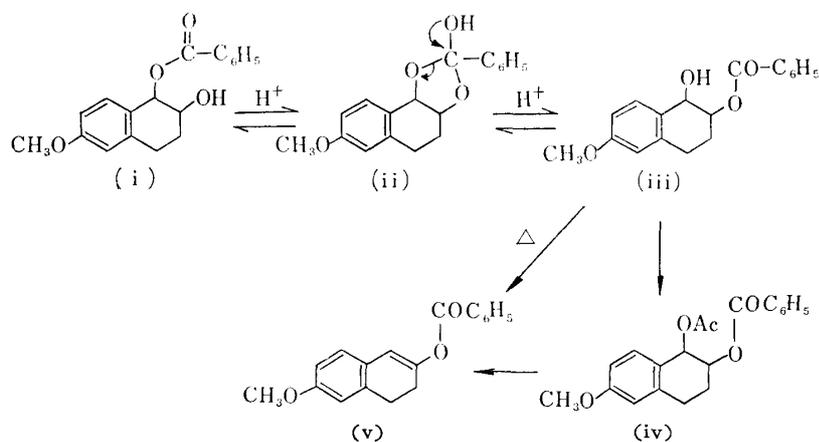
- 11) s. M. S. Newman : "Steric Effects in Organic Chemistry," 113 (1956). John Wiley & Sons, Inc., New York, und dort zitierte Referate.
- 12) a) E. D. Bergmann, R. Pappo, D. Ginsburg : J. Chem. Soc., **1950**, 1369; b) H. H. Wasserman, N. E. Aubrey : J. Am. Chem. Soc., **78**, 1726 (1956); c) R. C. Cookson, J. Hudec : Proc. Chem. Soc., **1957**, 24.
- 13) a) H. E. Zaugg, M. Freifelder, B. W. Horrom : J. Org. Chem., **15**, 1197 (1950); b) F. L. Weisenborn, D. Taub : J. Am. Chem. Soc., **74**, 1329 (1952).
- 14) W. S. Johnson, A. D. Kemp, R. Pappo, J. Ackerman, W. F. Johns : J. Am. Chem. Soc., **78**, 6312 (1956).
- 15) G. Drefahl, K. Ponsold : Chem. Ber., **91**, 266 (1958).
- 16) Über die Aufspaltung des Stilbentypsepoxydes, cf. a) J. H. Brewster : J. Am. Chem. Soc., **78**, 4061 (1956); b) D. R. Campbell, J. O. Edwards, J. Maclachlan, K. Polgar : *Ibid.*, **80**, 5308 (1958); c) G. Berti : J. Org. Chem., **24**, 934 (1959).
- 17) a) A. Fürst, Pl. A. Plattner : Auszug der Abhandlungen, am XII. I.U.P.A.C., New York, **1951**, 409; b) D. H. R. Barton : J. Chem. Soc., **1953**, 1027.

isoliert werden, was auf dessen äußerste Instabilität, stark erhöht im sauren Medium durch die Elektronen vertreibende Wirkung der *p*-Methoxygruppe, zurückzuführen ist. Derartige Beobachtungen sind auch von Johnson, *et al.*<sup>14)</sup> und von Campbell, *et al.*<sup>16b)</sup> schon beschrieben worden. In Bezug auf das Vorliegen des Epoxides wurden die Beweise von den letzteren Autoren erst durch die kinetischen sowie infrarot-spektroskopischen Untersuchungen geliefert.

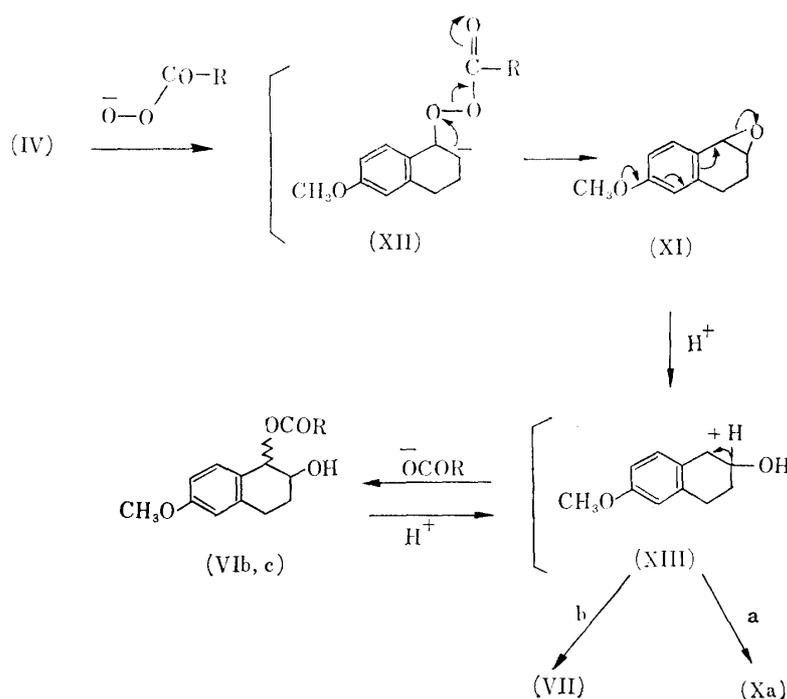


Schema 2.

\*<sup>5</sup> Bei der Benzopersäure-Oxydation ließ sich neben dem *trans*-Produkt von (VIc) auffallenderweise das Entstehen des isomeren *cis*-2-Monobenzoat (iii) mindestens in einer Ausbeute von 14.5% aufweisen. Dies ist scheinbar auf eine sekundär stattfindende intramolekulare Umesterung, wie in Schema 4 ersichtlich ist, zurückzuführen. Dieser Befund deutet auf den Nachteil der Salzer'schen ursprünglichen Methode, *viz.* Oxydation mit Benzopersäure und nachfolgende Pyrolyse, hin, da bei der Pyrolyse von (iii) nicht die Bildung von einem 6-Methoxy-3,4-dihydro-2(1*H*)-naphthalinon, sondern von einem Enolbenzoat (v) zu erwarten ist. In der III. Mitteilung dieser Reihe\*<sup>4</sup> wird noch eine nähere Untersuchung davon beschrieben.



Schema 4.



Schema 3.

Dieses kurzlebige Epoxid (XI) verwandelt sich in Gegenwart von Proton sogar bei tiefer Temperatur in das hochstabile Carboniumion (XIII), das sofort unter Verknüpfung mit dem Acylanion zu *cis*- und *trans*-1-Acyloxyderivat\*<sup>5</sup> (VIb,c) führt. Die Stellung der Acylgruppe an C-1 geht aus der oben beschriebenen Bildungsweise und aus der glatten Ableitung desselben zum 3,4-Dihydro-2(1*H*)-naphthalinon (VII) hervor. Dieses Monoacyloxyderivat verwandelt sich bei der Pyrolyse in Gegenwart einer katalytischen Menge von Kaliumbisulfat wieder in (XIII) zurück, das sich unter Dimerisierung zu (Xa) (Weg a) einerseits und unter Hydrid-Umwandlung oder E<sub>1</sub>-Eliminierung zu (VII) (Weg b) andererseits überführen läßt.<sup>18,19</sup> Nach dieser Interpretation des Verlaufs der Reaktionsfolge war es sehr naheliegend, daß eine solche unliebsame Dimerisierung durch Schützen der freien Hydroxylgruppe in höherem Masse vermieden werden kann. (VIb) ließ sich mit Acetanhydrid und Pyridin bei Raumtemperatur zu Diacetat (VIII) ableiten, das bei der Pyrolyse in Gegenwart von Kaliumhydrogensulfat neben der Essigsäure als ein Spaltstück, eine Substanz vom Schmp. 46~47.5° als ein anderes Spaltstück in guter Ausbeute bildete. Die starke Absorptionsbande ( $\epsilon$  15600) bei 272 m $\mu$  im Ultraviolett-Spektrum dieses Produktes weist eine Styroltypsgruppierung auf und die Banden bei 1751 sowie 1672 cm<sup>-1</sup> im Infrarot-Spektrum desselben (Nujol) sprechen für ein Enolacetat. Ferner ergab dieses Produkt, wie unten erwähnt wird, durch Einwirkung von verd. Salzsäure in Äthanol glatt 6-Methoxy-3,4-dihydro-2(1*H*)-naphthalinon (VII). Aus diesem Befund sowie aus den Analysenwerten ergab sich, daß dieses ein Enolacetat darstellt und ihm die Formel (IX) zukommen kann. Es war bemerkenswert, daß sich bei dieser Pyrolyse, übereinstimmend mit der Voraussetzung, fast kein dimeres Produkt isolieren ließ. Das Enolacetat konnte sich durch Einwirkung mit verd. Salzsäure sehr leicht in das erwünschte 6-Methoxy-3,4-dihydro-2(1*H*)-naphthalinon (VII) überführen lassen. Auf diese Weise konnte ein synthetischer Prozeß, der nicht von dem unliebsamen dimeren Produkt begleitet war, verwirklicht werden, wenn auch etwas weitläufig. Es war aber noch wünschenswerter, ohne einen

18) vgl. W. Kleeberg, G. Suchardt: Naturwiss., 44, 584 (1957).

19) vgl. J. English, G. Cavaglieri: J. Am. Chem. Soc., 65, 1085 (1943).

solchen Umweg, aus (VIb) direkt (VII) erhalten zu können. Läßt sich das intermediäre Carboniumion (XIII) vor der Dimerisierung schützen und glatt in das 3,4-Dihydro-2(1H)-naphthalinon ableiten? Es liegt hierbei der Gedanke nahe, daß diese Ionmolekel, während sie bei der Pyrolyse sehr nahe beieinander liegen und damit mehr Gelegenheit zur intermolekularen Dimerisierung haben (Weg a), in verdünnter Lösung dagegen von den Lösungsmittelmolekeln voneinander getrennt liegen und damit eher eine intramolekulare Hydridwanderung erleiden können (Weg b). Nach dieser Ansicht ließ sich (VIb) mit verd. Salzsäure in Äthanol-Lösung kochen\*<sup>6</sup> und dadurch konnte 6-Methoxy-3,4-dihydro-2(1H)-naphthalinon (VII) erwartungsgemäß in guter Ausbeute und auch in reiner Form erhalten werden. Zum präparativen Zweck ließ sich diese Reaktionsfolge, viz. Oxydation und Eliminierung, ohne Isolierung von (VIb) in einer Stufe durchführen und damit konnte (VII) in einer Ausbeute von 73.5%, bezogen auf (IV), gewonnen werden. (VIII) ergab (VII) durch analoge Behandlung ebenfalls in guter Ausbeute. Auf diese Weise konnte ein Weg zur Darstellung von 6-Methoxy-3,4-dihydro-2(1H)-naphthalinon (VII) aus 6-Methoxy-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalinon (I) festgestellt werden, der sehr gute Reproduzierbarkeit aufweist und die Produktion in einem technischen Ausmaß ermöglichen kann.

### Experimentelles

Alle Schmp. sind auf dem Kofler-Block "Monoskop" (Fa, Hans Bock, Frankfurt/Main, Deutschland) bestimmt und korrigiert worden. Alle Sdp. sind nicht korrigiert. Wenn nicht anders angegeben, wurden Substanzproben zur Elementalanalyse 3 Std. bei 1 Atm. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> bei einer Zimmertemperatur von bis zu 60°, 70~90° oder 100~120° je nach dem Schmp. von bis zu 120°, 180° oder über 180° getrocknet. Die Adsorptionschromatogramme wurden nach der Durchlaufmethode<sup>20</sup> durchgeführt.

**6-Methoxy-3,4-dihydronaphthalin (IV)**—i) *p*-Tosylhydrazon von 6-Methoxy-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalinon (II) : 1180 g (6.7 Mol) 6-Methoxy-3,4-dihydro-2(1H)-naphthalinon<sup>7-9</sup> (I) wurden in 8 L EtOH gelöst und mit 1480 g *p*-Tosylhydrazin (8.0 Mol) versetzt und dann auf dem Wasserbad unter Rückfluß 30 Min. gekocht. Hierauf wurde die Reaktionslösung abgekühlt, die ausgeschiedenen Kristalle wurden filtriert und einigemal mit kleinen Portionen kalten EtOH nachgewaschen. Auf diese Weise wurden 2150 g *p*-Tosylhydrazon (93.5%), Schmp. 207~210°, erhalten. C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S (Mol. Gew., 344.44)—Ber. : C, 62.78; H, 5.85; N, 8.14; S, 9.29. Gef. : C, 62.49; H, 6.01; N, 8.22; S, 9.56.

ii) Bamford-Reaktion von (II) : Zu 6500 ccm eines auf 40~45° erwärmten Äthylenglykols wurden unter der N<sub>2</sub>-Atmosphäre sowie Rühren 170 g (7.48 Mol) Natrium in kleinen Portionen vorsichtig zugegeben. Zu dieser Natriumäthylenglykolat-Lösung wurden 1150 g (3.35 Mol) *p*-Tosylhydrazon eingetragen und dann wurde die Reaktionslösung langsam bis auf 100~120° erhitzt, wobei eine heftige Gasentwicklung stattfand. Nach einstündigem Erhitzen bei 120° wurde dann die Innentemperatur der Lösung während einer halben Stunde bis auf 200° erhöht.

Eine andere Portion (1000 g) des *p*-Tosylhydrazons wurde analogerweise umgesetzt und die vereinigten Reaktionslösungen wurden mit einem dreifachen Volumen an Wasser verdünnt und dreimal mit Et<sub>2</sub>O erschöpfend ausgeschüttelt. Die Et<sub>2</sub>O-Auszüge wurden dann mit Wasser gewaschen und ohne Trocknen im Vakuum eingedampft. Das übriggebliebene ölige Produkt wurde dann in Gegenwart von 4 g KHSO<sub>4</sub> bei einem verminderten Druck (5~20 mm Hg) grob destilliert, wobei eine Zersetzung des Produktes auftrat und das abgespaltene Äthylenglykol und das erwünschte Dihydronaphthalin zusammen bei 90~116° vom Destillationskolben abgingen. Das in zwei Schichten getrennte Destillat wurde nach Zugabe von etwas Wasser mit Et<sub>2</sub>O extrahiert und die Extrakte wurde nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Eindampfen des Äthers erneut im Vakuum destilliert. Der Hauptablauf (reines 6-Methoxy-3,4-dihydronaphthalin (IV), 792.3 g, 79.2%) ging bei 112~118°/5~6 mm Hg in fast farbloses Öl über. Sdp.<sub>3.5-4.0</sub> 104~105°,  $n_D^{20.5}$  1.5854. UV :  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  269 m $\mu$  ( $\epsilon$  14100). C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O (Mol. Gew., 160.21)—Ber. : C, 82.46; H, 7.55. Gef. : C, 82.58; H, 7.74.

iii) Zwischenprodukt (III) der Bamford-Reaktion : In einem anderen Versuch der Bamford-Reaktion wurde ein Anteil (25 g) des Eindampfrückstandes ohne Zusatz von KHSO<sub>4</sub> im Hochvakuum destilliert, wobei der Hauptablauf bei 130~135°/0.01~0.02 mm Hg siedete. Dieser (15.0 g) wurde gemäss seinem

\*<sup>6</sup> Diese Behandlung wurde zwar auch von den anderen Forschern<sup>13a,14</sup> mit anderen Substanzen nach der Benzoesäure-Oxydation versucht, aber ohne die oben erwähnte Absicht.

20) T. Reichstein, C. W. Shoppee : Discussions Faraday Soc., 7, 305 (1949).

IR-Spektrum und seinem Analysenwert als ein Zwischenprodukt der Bamford-Reaktion, d. h. als 6-Methoxy-1-(2-hydroxyäthoxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (IIIa) festgestellt. Farbloses viskoses Öl,  $\text{Sdp}_{0.01-0.02}$  130~135°,  $n_D^{25}$  1.5450. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3410(OH), 1608, 1570, 1497(Arom. -C=C-).  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_3$  (Mol. Gew., 222.27)—Ber.: C, 70.24; H, 8.16. Gef.: C, 70.57; H, 8.27.

Aus dem Destillerrückstand wurde durch Zugabe von  $\text{CHCl}_3$  und  $\text{Et}_2\text{O}$  eine kleine Menge von gelben Prismen in einer Ausbeute von unter 0.5% isoliert. Diese schmolzen nach nochmaliger Umkristallisation bei 180~180.5°. Dieses Nebenprodukt wurde gemäß den IR- sowie UV-Spektren und dem Analysenwert als eine Diazo-Verbindung (V) festgestellt. UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$   $m\mu$  ( $\epsilon$ ): 227(19000), 282 (Schulter, 18600), 318(breit, 26100). IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1590(-C=N-N=C-), 1608, 1567, 1493(Arom. -C=C-),  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2$  (Mol. Gew., 348.43)—Ber.: C, 75.83; H, 6.94; N, 8.04. Gef.: C, 75.52; H, 6.94; N, 8.07.

500 mg von (IIIa) wurden mit 780 mg 3,5-Dinitrobenzoylchlorid in einer Pyridin-Lösung umgesetzt. Die übliche Aufarbeitung ergab 539 mg öliges Produkt, das bei Zugabe von  $\text{Et}_2\text{O}$  und Petroläther in Prismen vom Schmp. 128~138° kristallisierte. Nach weiterer Umkristallisation schmolz dieses Benzozat (IIIb) bei 141~143°.  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{N}_2$  (Mol. Gew., 416.38)—Ber.: C, 57.69; H, 4.84; N, 6.73. Gef.: C, 57.83; H, 4.90; N, 6.68.

**6-Methoxy-3,4-dihydro-2(1H)-naphthalinon (VII)**—i) Oxydation von (IV) mit Benzoesäure (Nachprüfung der Angabe<sup>2)</sup> von Salzer): Zu 300 ccm einer 0.287M Benzoesäure- $\text{CHCl}_3$ -Lösung<sup>21)</sup> (0.086 Mol Persäure) wurden 7.8 g (0.0487 Mol) 6-Methoxy-3,4-dihydronaphthalin in Portionen bei 0° zugegeben und 4 Std. bei 0° zu 5° stehen gelassen. Die Reaktionslösung wurde dann mit 100 ccm einer kalten 2N NaOH, dann zweimal mit je 50 ccm Wasser, gut gewaschen. Die Wasch-NaOH sowie das Wasser wurden gegenströmisch zweimal mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ausgeschüttelt. Die organischen Extrakte gaben nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , Eindampfen im Vakuum 12.5 g öligen Eindampfrückstand (rohes (VIc)), der sofort in Gegenwart einer katalytischen Menge von  $\text{KHSO}_4$ <sup>\*7</sup> bei ca. 0.2 mm Hg bei 160~200° destilliert wurde, wobei die abgespaltene BzOH und das erwünschte 6-Methoxy-3,4-dihydro-2(1H)-naphthalinon zusammen in eine Vorlage übergangen. Das Destillat wurde in einer  $\text{Et}_2\text{O}$  und Petroläther (1:1)-Lösung durch eine  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Säule filtriert, wodurch die BzOH vom erwünschten Produkt abgetrennt werden konnte.

Das Filtrat wurde dann im Vakuum eingedampft und der Rückstand (7.57 g) wurde mit einer  $\text{EtOH-NaHSO}_3$ -Lösung behandelt. Das ausgeschiedene Addukt wurde filtriert und dieses wurde in einer Suspension auf 150 ccm Wasser, durch Schütteln mit 50 g  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  im Komponent zersetzt. Das abgeschiedene Öl wurde dann in  $\text{Et}_2\text{O}$  aufgenommen und die  $\text{Et}_2\text{O}$  Extrakte gaben nach Waschen mit 2N HCl und Wasser, Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Eindampfen im Vakuum, ein Öl, das unter vermindertem Druck destilliert wurde. Es wurden dann 3.9 g (45%) 6-Methoxy-3,4-dihydro-2(1H)-naphthalinon (VII) als ein farbloses Öl vom  $\text{Sdp}_{0.9}$  124~124.5° erhalten. Dieses Öl kristallisierte aber nicht.

In einem anderen Versuch wurden aus 16.4 g (IV) bei analoger Behandlung nur 16.4 g  $\text{NaHSO}_3$ -Addukt<sup>\*8</sup> erhalten, aus dem nach Befreien mit  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  nur 5.4 g rohes 6-Methoxy-2-tetralon (nicht kristallisiertes) gewonnen wurden.

ii) Oxydation von (IV) mit Essigpersäure. a) Destillation in Gegenwart von  $\text{KHSO}_4$ : Zu einer Lösung von 5 g (0.0312 Mol) (IV) in 7 ccm AcOH wurde bei 0°, 28 ccm einer 1.224M  $\text{AcOOH}$ -Lösung<sup>21)</sup> portionsweise zugegeben und bei Raumtemperatur 3 Std. stehen gelassen. Im Vakuum wurde dann die Reaktionslösung eingedampft und der Rückstand wurde in  $\text{Et}_2\text{O}$  aufgenommen. Die  $\text{Et}_2\text{O}$ -Lösung wurde mit 2N  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , dann mit Wasser gewaschen und dann über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Eindampfen im Vakuum hinterließ ein öliges Produkt (7.3 g), das bei 0.25 mm Hg in Gegenwart einer katalytischen Menge von  $\text{KHSO}_4$  destilliert wurde. Das bei 110~128° siedende Öl (3.2 g 6-Methoxy-3,4-dihydro-2(1H)-naphthalinon-Fraktion) wurde mit einer  $\text{EtOH-NaHSO}_3$ -Lösung behandelt und ergab 4 g 6-Methoxy-3,4-dihydro-2(1H)-naphthalinon- $\text{NaHSO}_3$ -Addukt.

In einem anderen Versuch wurden aus 5 g (IV) nach analoger Aufarbeitung nur 2.1 g 6-Methoxy-3,4-dihydro-2(1H)-naphthalinon-Fraktion ( $\text{Sdp}_{0.04}$  111~124°) erhalten, die nach Behandlung mit einer  $\text{EtOH-NaHSO}_3$ -Lösung 2.8 g Addukt ergab. Eine hochsiedende Fraktion ( $\text{Sdp}_{0.025}$  212~218°, viskoses Öl) ergab aus  $\text{CHCl}_3$  und  $\text{Et}_2\text{O}$  ein Kristallgemisch vom Schmp. 170~223°, das scheinbar ein stereoisomeres Gemisch von (Xa) darstellte. Dieses wurde größtenteils aus dem Destillationsrückstand bei Zugabe von  $\text{CHCl}_3$  und  $\text{Et}_2\text{O}$  erhalten (s. unten).

b) Bei Behandlung mit Salzsäure: Zu einer auf 0° abgekühlten Lösung von 150 g (0.936 Mol) 6-Methoxy-3,4-dihydronaphthalin in 230 ccm AcOH, wurden 650 ccm einer 1.6M  $\text{AcOOH}$ -Lösung<sup>21),\*9</sup>

\*7 Ohne Zusatz von  $\text{KHSO}_4$  war die Zersetzung nicht genügend.

\*8 Wegen seiner Unstabilität wurde 6-Methoxy-3,4-dihydro-2(1H)-naphthalinon als sein Natriumbisulfid-Addukt aufbewahrt, falls es nicht kristallisiert.

21) Org. Reactions, 7, 392.

unter gelegentlichem Schütteln portionsweise zugegeben und dann bei der gleichen Temperatur 0.5 Std., dann bei Raumtemperatur 2.5 Std. stehengelassen.

Die Reaktionslösung wurde dann in Gegenwart von 2.5 g Kupferpulver im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 800 ccm EtOH gelöst, mit 400 ccm 2*N* HCl versetzt und dann 1 Std. unter Rückfluß gekocht. Die Reaktionslösung wurde dann im Vakuum eingeeengt und dann mit Et<sub>2</sub>O dreimal extrahiert. Die Et<sub>2</sub>O-Extrakte wurden dann mit Wasser gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Eindampfen im Vakuum hinterließ ein orangerot gefärbtes Öl (rohes (VIb)), das sofort einer Vakuum-Destillation bei 0.025 mm Hg unterworfen wurde. Das bei 123~139° (hauptsächlich bei 123~133°) siedende Öl (121.2 g, 73.5% der Theorie) kristallisierte von selbst. Der Vorlauf (2.2 g, Sdp<sub>0.025</sub> ~123°) kristallisierte auch beim Animpfen. Diese rohen Kristalle waren schon genügend rein zur weiteren Kondensation und wurden unter der N<sub>2</sub>-Atmosphäre in einem geschlossenen Gefäß aufbewahrt.\*<sup>8</sup>

Dieses rohe 6-Methoxy-3,4-dihydro-2(1*H*)-naphthalinon bildete, aus Pentan umkristallisiert, farblose Nadeln vom Schmp. 34~35°,<sup>1)</sup> und ergab eine intensive Tetralonblau-Farbreaktion.

iii) Dimer-Kristalliat (Xa): Dieses Kristalliat wurde in den folgenden Fällen immer in reicher Menge gewonnen.

a) Bei der Pyrolyse des 1-Acyloxy-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthol (VIb und VIc) in Gegenwart von KHSO<sub>4</sub> oder ohne letzteres (s. oben).

b) Beim Kochen des 1,2-Dihydroxy-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalins (VIa) in Benzol oder Me<sub>2</sub>CO in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure: 20 g 6-Methoxy-3,4-dihydronaphthalin (IV) wurden wie oben mit AcOOH umgesetzt und die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (35 g) wurde in 20 ccm MeOH gelöst, mit einer Lösung von 10 g NaOH in 50 ccm MeOH versetzt und dann 0.5 Std. unter Rückfluß gekocht. Im Vakuum wurde das MeOH abdestilliert und der Rückstand wurde dreimal mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Die Extrakte wurden nach Waschen mit Wasser über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Beim Einengen im Vakuum schieden die Kristalle (16.36 g, Schmp. 118~120°) aus der Lösung aus. Die rohen Kristalle ergaben beim Umkristallisieren aus AcOEt-Et<sub>2</sub>O ein stereoisomeres Gemisch von (VIa) von Schmp. 123~124°. C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> (Mol. Gew., 194.22)—Ber.: C, 68.02; H, 7.27. Gef.: C, 67.86; H, 7.52; vgl. weiter unten.

Ein Gram dieser Kristalle wurden in 50 ccm dehyd. Benzol gelöst, mit 20 mg *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat versetzt und dann 4 Std. unter Rückfluß gekocht. 15 mg AcONA wurden dann zugegeben und die Reaktionslösung wurde mit Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand kristallisierte bei der Zugabe von MeOH. Diese Kristalle wurden aus Benzol umkristallisiert, 320 mg (Xa) vom Schmp. 211~223°. Dieses zeigte bei einer Mischprobe mit den oben beschriebenen Kristallen (ii) keine Depression. Der Mutterlaugenrückstand ergab kein NaHSO<sub>3</sub>-Addukt.

300 mg (VIa) wurden in 10 ccm Me<sub>2</sub>CO gelöst, mit 30 mg *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und 60 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Die analoge Aufarbeitung ergab einen öligen Eindampfrückstand, der aus AcOEt und Et<sub>2</sub>O fraktioniert umkristallisiert wurde. Die ersten Kristalle (21 mg) schmolzen bei 240~241°, die zweiten (27 mg) bei 195~200°, und die dritten (16 mg) bei 157~167°. Der Mutterlaugenrückstand (219 mg, ein bräunliches öliges Produkt) gab eine positive Tetralonblau-Reaktion, aber er wurde nicht weiter untersucht. Diese Kristallisate zeigten bei einer Mischprobe mit den oben beschriebenen keine Depression und schmolzen bei Temperaturen zwischen den Schmelzpunkten der beiden Kristallisate. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus CHCl<sub>3</sub> und MeOH wurde aus diesen eine Substanz von fast scharfem Schmp. isoliert (Schmp. 246~247°). Diese zeigte im IR(CHCl<sub>3</sub>) keine OH sowie C=O Banden (1612, 1584, 1502 cm<sup>-1</sup> für arom.-C=C-) und im UV (EtOH) die Absorptionen bei 229 mμ (ε 18500), 278 (ε 3540) und bei 285.5 mμ (ε 3420), die derjenigen des 6-Methoxy-1,2-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-acetonids\*<sup>4</sup> sehr ähnlich sind. Ferner stimmten die Analysenwerte mit der Formel (Xa) überein. C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> (Mol. Gew., 352.41)—Ber.: C, 74.97; H, 6.86. Gef.: C, 74.71; H, 6.83.

Aus Mutterlaugen wurde eine andere Substanz vom Schmp. 212~222° erhalten, die scheinbar eine andere unreine isomere Verbindung war. C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>—Ber.: C, 74.97; H, 6.86. Gef.: C, 75.06, 74.73; H, 7.01, 6.85. IR<sub>-HCl3</sub> cm<sup>-1</sup>: 1613, 1583, 1503 (arom.-C=C-). UV λ<sub>max</sub><sup>EtOH</sup> mμ(ε): 229(17700), 277(3210), 285(3030).

iv) 1,2-Diacetoxy-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (VIII): 5 g (VIa) wurden mit 7 ccm Ac<sub>2</sub>O und 20 ccm Pyridin bei Raumtemperatur über Nacht acetyliert. Die übliche Aufarbeitung ergab 7.09 g eines orange gefärbten Öls, das aus Et<sub>2</sub>O und Pentan 6.08 g (VIII) in Platten vom Schmp. 63~80° ergab. Dieses war offenbar ein Gemisch von zwei stereoisomeren Diacetaten.\*<sup>4</sup> C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub> (Mol. Gew.,

\*<sup>9</sup> Es wurde beobachtet, daß die Qualität der AcOOH-Lösung einen starken Einfluß auf die Ausbeute des 6-Methoxy-3,4-dihydro-2(1*H*)-naphthalinons ausübt. Je höher die Konzentration der Persäure war und je weniger die Lösung H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> enthielt, desto bessere Ergebnisse konnte man erhalten.

278.29)—Ber. : C, 64.73; H, 6.52. Gef. : C, 65.05; H, 6.72.

Dieses Produkt wurde aus dem rohen (VIb) (bereitet aus 20 g (IV)) durch analoge Behandlung in einer Ausbeute von 70% erhalten, wobei es erst nach einer Destillation (24.04 g, Sdp<sub>0.03</sub> 149~153°) und einem Animpfen der Kristalle in einer Kristallinen Form erhalten wurde. Es schmolz bei 61~83°.

v) 6-Methoxy-3,4-dihydro-2(1*H*)-naphthalinon aus (VIII) : Das aus 10 g (IV) erhaltene rohe (VIb) (15.9 g) wurde mit 19 g Ac<sub>2</sub>O und 40 ccm Pyridin wie oben acetyliert. Nach Abdampfen des Pyridin und Ac<sub>2</sub>O im Vakuum wurde der Rückstand (bräunliches Öl) in 200 ccm Et<sub>2</sub>O gelöst, mit 70 ccm 10-proz. HCl versetzt und 2 Std. unter Rückfluß gekocht. Die analoge Aufarbeitung und Destillation ergab 7.29 g (66.3%) eines bei 105~110°/0.02~0.03 mm Hg siedenden Öls, das beim Abkühlen in Nadeln kristallisierte (Schmp. 34~35°).

vi) 2-Acetoxy-6-methoxy-3,4-dihydronaphthalin (IX) : 2 g (VIII) wurden in einem Kolben in Gegenwart von einigen Stücken KHSO<sub>4</sub> 10 Min. lang bei 200~220° erhitzt, wobei sich eine abgespaltene AcOH, in Form von Blasen, entwickelte. Nach der Abkühlung wurde das Reaktionsgut in Et<sub>2</sub>O aufgenommen und die Et<sub>2</sub>O-Lösung wurde mit 5% NaHCO<sub>3</sub>, mit Wasser gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Eindampfen im Vakuum hinterließ ein Öl, das bei 0.3 mm Hg destilliert wurde. Ein bei 136~138° siedendes Öl (1.34 g, 85.9%) kristallisierte aus abs. Et<sub>2</sub>O und Pentan in Prismen vom Schmp. 46~47.5°. UV :  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  272 m $\mu$  ( $\epsilon$  15600). IR  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup> : 1751, 1672 (AcO-C=C-), 1608, 1575, 1499 (arom.-C=C-). C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> (Mol. Gew., 218.24)—Ber. : C, 71.54; H, 6.47. Gef. : C, 71.62; H, 6.49.

vii) 6-Methoxy-3,4-dihydro-2(1*H*)-naphthalinon (VII) aus (IX) : 1.6 g (IX) wurden analog wie bei (v) mit 5 ccm 10-proz. HCl in 15 ccm EtOH 20 Min. lang gekocht. Die analoge Aufarbeitung und Behandlung mit EtOH-NaHSO<sub>3</sub>-Lösung (3 g NaHSO<sub>3</sub>, 5 ccm EtOH und 1.5 ccm H<sub>2</sub>O) ergab 1.5 g Addukt. 6-Methoxy-3,4-dihydro-2(1*H*)-naphthalinon (VII), Schmp. 34~35°. UV :  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  279 m $\mu$  ( $\epsilon$  2710). C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> (Mol. Gew., 176.21)—Ber. : C, 74.97; H, 6.86. Gef. : C, 74.98; H, 6.95.

Für das Interesse an dieser Arbeit und deren Unterstützung danken wir Herrn Dr. K. Takeda, dem Direktor unseres Laboratoriums sowie Herrn Prof. Emeritus E. Ochiai herzlichst. Wir danken auch Herren K. Miyahara und T. Ieki für die Mikroanalyse und Herren Dr. T. Kubota und Y. Matsui für die optischen Daten.

### Zusammenfassung

Zur Darstellung des 6-Methoxy-3,4-dihydronaphthalins (IV) wurde die Bamford'sche Reaktion angewandt und deren Vorzüge nachgewiesen. Zur Synthese des 6-Methoxy-3,4-dihydro-2(1*H*)-naphthalinons (VII) aus (IV) wurde eine Methode, die zwar ursprünglich von Salzer stammte, aber wesentlich verbessert wurde, festgestellt.

(Eingegangen am 2. Juli, 1960)