

1.2-Benz-azulen (IV): Die freie Benzazulencarbonsäure wurde durch Erhitzen und Vakuumdestillation zum festem Benzazuloff (IV) decarboxynert, das sich aus heißgesättigter Petroläther-Lösung langsam in tiefdunkelgrünen Blättchen ausschied, die i. Vak. sublimierten, bei 225° unter teilweiser Zersetzung schmolzen und äußerst tieffarbige Lösungen gaben.

$C_{14}H_{10}$  (170.2) Ber. C 94.34 H 5.66 Gef. C 94.64 H 5.79.

Homologes des Benzazulens: Die Rückstände sämtlicher Mutterlaugen des Benzazulencarbonsäureesters III wurden in Petroläther-Lösung mit konz. Phosphorsäure ausgezogen. Nach Verdünnen, Ausäthern und Einengen der Äther-Lösung schied sich noch eine geringe Menge von kryst. Azulenester III aus. Der nicht krystallisierende Anteil wurde mit kalter alkohol. Lauge verseift. Die freien Säuren, eine braune harzige Masse, wurden durch Erhitzen mit Palladium-Tierkohle und Vakuumdestillation decarboxyliert und dehydriert. Nach wiederholtem Auskochen des Destillates mit Petroläther wurde die schmutziggrüne Petroläther-Lösung chromatographisch mit Aluminiumoxyd behandelt. Der Abdampfrückstand des tiefkornblumenblauen Eluats schied aus heißer alkohol. Lösung geringe Mengen blauer Kryställchen vom Schmp. 174° ab.

$C_{13}H_{12}$  (192.2) Ber. C 93.70 H 6.30 Gef. C 93.92 H 6.10.

## 6. Hans A. Weidlich: Über die Darstellung von substituierten Cyclopentanonen, V. Mitteilung\*).

(Mitbearbeitet von George H. Daniels.)

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg und dem Allgemeinen Institut gegen die Geschwulstkrankheiten im Rudolf-Virchow-Krankenhaus, Berlin.]

(Eingegangen bei der Redaktion der Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft am 25. Oktober 1944.)

Für die Synthese von natürlichen Steroiden ist die richtige sterische Verknüpfung der Ringe ausschlaggebend. Nachdem in vorangehenden Mitteilungen Wege zur Gewinnung der als Zwischenstufen wichtigen Isomeren beschrieben worden waren, ergab sich nunmehr, daß bei Ringschluß der als Modellsubstanz dienenden 3- $\beta$ -Naphthyl-cyclopentanon-(1)-yl-essigsäure-(2) mittels wasserfreier Flußsäure zum 3',4'-Diketo-1.2.3.4-tetrahydro-1.2-cyclopenteno-phenanthren eine Isomerisierung eintritt und aus der *cis*- bzw. *trans*-Form der Säure das gleiche Keton entsteht. Möglicherweise kann die Isomerisierung durch geeignete Substitution vermieden werden.

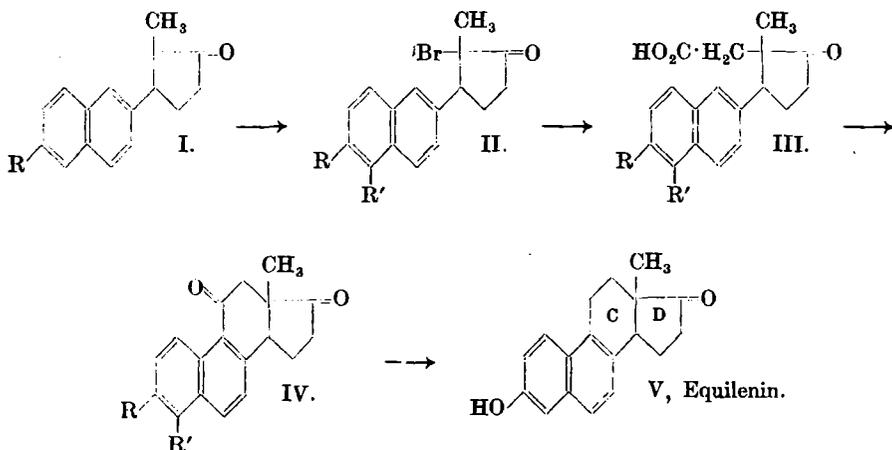
Der für eine geplante Equilenin-Synthese wichtige Anbau des Essigsäure-Restes an ein substituiertes Cyclopentanon, das 3- $\beta$ -Naphthyl-2-methyl-cyclopentanon-(1) konnte entgegen den Ergebnissen anderer Autoren durch Malonester-Synthese unter besonderen Vorsichtsmaßregeln erreicht werden. Auf diesem Wege war dann durch Ringschluß die Darstellung eines tetracyclischen Diketons, des 3',4'-Diketo-1.2.3.4-tetrahydro-2-methyl-1.2-cyclopenteno-phenanthrens, möglich.

In unserer II. Mitteilung<sup>1)</sup> legten wir den Gang einer geplanten Synthese des Equilenins, eines oestrogenen Wirkstoffs aus Stutenharn, dar und be-

\*) IV. Mitteil.: H. A. Weidlich u. M. Meyer-Delius, B. 74, 1213 [1941].

<sup>1)</sup> H. A. Weidlich u. M. Meyer-Delius, B. 72, 1941 [1939].

schrieben die Darstellung der *cis*- bzw. *trans*-Form des als Zwischenprodukt wertvollen „Nerolyl“-methyl-cyclopentanons (2-Methyl-3-[2-methoxy-naphthyl-(6)]-cyclopentanons-(1), I, R = OCH<sub>3</sub>). Von diesem ausgehend sollte dann über das Bromid II (R = OCH<sub>3</sub>, R' = Br) eine Essigsäure-Seitenkette am 5-Ring angebaut werden; die Cyclisierung dieser Säure III (R = OCH<sub>3</sub>, R' = Br), Reduktion des entstandenen Ketons IV (R = OCH<sub>3</sub>, R' = H) und Spaltung der Methoxygruppe, sollte das gewünschte Equilenin entstehen lassen.



Die Verknüpfung der Ringe C und D ist im natürlichen Steroid in *trans*-Stellung anzunehmen. Um bei der Synthese die *trans*-Form erhalten zu können, ist es notwendig, von einem Material auszugehen, bei dem sich die CH<sub>3</sub>-Gruppe im 5-Ring zum Methoxynaphthylrest in *cis*-Stellung befindet; der Essigsäurerest steht dann entsprechend in *trans*-Stellung. Es ist also notwendig, von der *cis*-Form des Ketons I auszugehen, um zum natürlichen Equilenin zu gelangen. Die gleiche Reihe von Umwandlungen, ausgehend von der *trans*-Form, sollte dann zu dem isomeren Equilenin führen, das schon durch die Arbeiten von W. E. Bachmann<sup>2)</sup> bekannt geworden ist.

Voraussetzung für die Durchführung der Synthese ist demzufolge, daß im Lauf der verschiedenen Reaktionen die sterische Anordnung unverändert bleibt. Sowohl bei der Einführung des Essigsäure-Restes als auch bei der darauffolgenden Cyclisierung besteht jedoch die Möglichkeit zu Isomerisierungen. Wir hielten es deshalb für nötig, durch entsprechende Vorversuche uns ein Bild des sterischen Verlaufs zu machen.

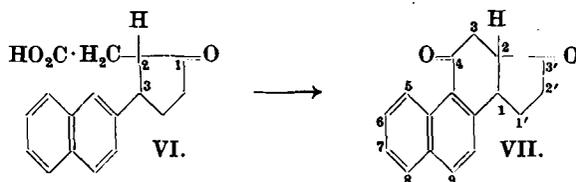
Als Modells substanz benutzten wir die Naphthyl-cyclopentanonyl-essigsäure (VI), deren *trans*-Form von R. Robinson<sup>3)</sup> schon zum tetracyclischen Keton VII cyclisiert worden war. In unserer III. Mitteilung<sup>4)</sup> beschrieben wir

<sup>2)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. **61**, 974 [1939].

<sup>3)</sup> A. Koebner u. R. Robinson, Journ. chem. Soc. London **1938**, 1994.

<sup>4)</sup> H. A. Weidlich u. M. Meyer-Delius, B. **74**, 1205 [1941].

auch die Gewinnung der *cis*-Form der Säure VI; wir führten nun hiermit die analoge Cyclisierung mittels wasserfreier Flußsäure aus und erhielten das Keton VII vom Schmp. 122°, das sich jedoch als identisch mit dem aus der *trans*-Säure erhaltenen erwies.



Da aus beiden stereoisomeren Säuren VI das gleiche Keton VII entsteht, ist in diesem Fall eine Isomerisierung eingetreten und es läßt sich keine Aussage über die sterische Zugehörigkeit des Reaktionsproduktes machen. Immerhin liegt die Annahme nahe, daß die *cis*-Säure wegen der Beweglichkeit des H-Atomes neben der Carbonyl-Gruppe über das Enol in die *trans*-Form übergeht, von der erhöhte Stabilität zu erwarten ist; danach wäre die Verknüpfung der Ringe C und D in *trans*-Stellung anzunehmen. Andererseits ist es aber nicht ausgeschlossen, daß aus räumlichen Gründen eine *cis*-Verknüpfung der beiden Ringe begünstigt wäre; wir wollen deshalb die sterische Zuordnung des Ketons VII offen lassen.

Diese Isomerisierung beim Ringschluß kann möglicherweise ausbleiben bei Verwendung eines Ausgangsmaterials, das an Stelle eines tertiären Wasserstoffs neben der Ketogruppe im 5-Ring einen Kohlenstoffrest, z. B. eine Methylgruppe, enthält.

In einer Veröffentlichung des Jahres 1941 wiederholten A. Koebner und R. Robinson<sup>5)</sup> — offenbar in Unkenntnis unserer II. Mitteilung aus dem Jahre 1939 — die Synthese von 7 schon von uns beschriebenen Verbindungen mit dem Ziel einer Equileninsynthese auf dem von uns angegebenen Weg. Ihre Angaben stimmen im allgemeinen mit den unseren überein, jedoch ist richtigzustellen, daß die von ihnen beschriebene Verbindung aus der Hydrierung des Brom-methoxy-naphthyl-methyl-cyclopentanons vom Schmp. 116 bis 117° nicht eine dimorphe Form des entsprechenden bromfreien Cyclopentanons ist, sondern durch die Entfernung des Broms ohne Aufhebung der Doppelbindung entstanden ist. Das ist nicht nur durch ihre Entstehung unter Aufnahme von 1 Mol. H<sub>2</sub> und durch die Analyse, sondern auch durch die weitere Überführung in das gesättigte Keton von uns bewiesen worden<sup>1)</sup>.

Koebner und Robinson teilen in dieser Arbeit weiterhin mit, daß ihnen der Anbau einer Essigsäure-Seitenkette an den 5-Ring unter verschiedensten Bedingungen nicht gelungen sei. Schon 1939 hatten wir jedoch den Anbau der Seitenkette nach der Reaktionsfolge I—IV an einer Modellsubstanz durchgeführt. Das in unserer I. Mitteilung<sup>5)</sup> beschriebene 3-β-Naphthyl-2-methyl-

<sup>5)</sup> H. A. Weidlich u. G. H. Daniels, B. 72, 1592 [1939].

cyclopentanon-(1) (I, R = H) wurde in das Bromid II (R und R' = H) übergeführt. Daß das Brom die gewünschte Stelle besetzt hatte, wurde bewiesen durch die Abspaltung von Bromwasserstoff, die zu dem schon bekannten entsprechenden Cyclopentenon<sup>6)</sup> führte. Wegen der Leichtigkeit dieser Abspaltung wurde auf die Reindarstellung des Bromids verzichtet. Das Rohprodukt wurde in ätherischer Lösung mit Natriummalonester umgesetzt, der Ester verseift, decarboxyliert und die entstandene Säure III (R und R' = H) über das Säurechlorid zum Keton IV (R und R' = H) cyclisiert.

Damit war die Gangbarkeit des geplanten Weges gezeigt. Äußere Umstände haben jedoch die Fortführung der Synthese des Equilenins auf längere Zeit unterbrochen.

Wir haben der Gesellschaft der Freunde der Universität Heidelberg für finanzielle Unterstützung und der Knoll A.-G., Ludwigshafen, für die Förderung unserer Arbeit zu danken.

### Beschreibung der Versuche.

Cyclisierung der *cis*-3- $\beta$ -Naphthyl-cyclopentanon-(1)-yl-essigsäure-(2) (VI): 5 g der *cis*-Säure<sup>4)</sup> wurden mit 50 g wasserfreier Flußsäure in einem kleinen Kupfer-Autoklaven 12 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen gelassen, in Wasser gegossen und mit Äther extrahiert. Der Neutralteil wurde bei 190° und 0.1 Torr destilliert; das Destillat kristallisierte aus Methanol in prächtigen Nadeln vom Schmp. 122—123°.

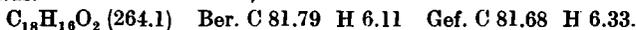
Das nach der Vorschrift von Koebner und Robinson<sup>3)</sup> durch Cyclisierung der *trans*-Säure erhaltene Keton, für das die Autoren den Schmp. 115° angeben, besaß nach Reinigung an einer Aluminiumoxydsäule ebenfalls den Schmp. 122—123° und zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung mit dem aus der *cis*-Säure erhaltenen 3'.4-Diketo-1.2.3.4-tetrahydro-1.2-cyclopenteno-phenanthren (VII).

3- $\beta$ -Naphthyl-2-methyl-2-brom-cyclopentanon-(1) (II, R und R' = H): 8.6 g 3- $\beta$ -Naphthyl-2-methyl-cyclopentanon-(1)<sup>5)</sup> (I, R = H) wurden in Eisessig mit 6.15 g Brom in Eisessig versetzt. Es trat rasch Entfärbung ein. Die Lösung wurde in Wasser gegossen, das ausgefallene Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen, gewaschen, getrocknet und abgedampft. Dabei färbte sich die Lösung dunkel und es trat Bromwasserstoffabspaltung ein. Der Rückstand wurde in Benzol aufgenommen; dabei blieben 3.4 g ungelöst und erwiesen sich als 3- $\beta$ -Naphthyl-2-methyl-cyclopenten-(3)-on-(1) vom Schmp. 128—129°<sup>6)</sup>.

Um die Abspaltung des Bromwasserstoffs zu vermeiden, wurde auf die Abtrennung des Bromids verzichtet. 8 g Keton II (R und R' = H) wurden in 50 ccm Eisessig gelöst, dazu 5.75 g Brom in Eisessig gegeben, nach der Entfärbung in Eiswasser gegossen, ausgeäthert und mit Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen. Die farblose Ätherlösung wurde sorgfältig über Natriumsulfat getrocknet und direkt umgesetzt.

3'.4-Diketo-1.2.3.4-tetrahydro-2-methyl-1.2-cyclopenteno-phenanthren (IV): Die äther. Lösung des Bromids wurde zu Natriummalonester (aus 5.7 g Malonester und 0.82 g Natrium) in absol. Äther gegeben. Die Umsetzung trat schon bei Zimmertemperatur ein; zur Beendigung wurde noch  $\frac{1}{2}$  Stde. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 13.5 g Ester als farbloses Öl erhalten, das jedoch keine Neigung zur Kristallisation zeigte. Es wurde deshalb durch 2-stdg. Kochen mit methylalkohol. Kalilauge versetzt. Die sauren Anteile (5 g) wurden im Ölbad bis zum Aufhören der Kohlendioxid-Entwicklung bei 170° Außentemperatur gehalten, wonach 3.8 g eines braunen Öls hinterblieben. Diese rohe 3- $\beta$ -Naphthyl-2-methyl-cyclopentanon-(1)-essigsäure-(2) (III, R und R' = H) (3 g) wurde mit frisch dest. Thionylchlorid 1 Stde. auf 70° erwärmt und das überschüss. Thionylchlorid abdestilliert; der Rückstand wurde in Schwefelkohlenstoff aufgenommen und zu 5 g fein gepulvertem Aluminiumchlorid unter Schwefelkohlenstoff gegeben. Nach dem Stehenlassen über Nacht wurde die dunkle Lösung auf Eis gegossen, mit Salzsäure versetzt, die Schwefelkohlenstoffschicht abgetrennt und der Rest mit Äther

ausgeschüttelt. Nach dem Waschen und Abdampfen der Lösungsmittel hinterblieben 5.3 g neutrale Anteile, die i. Vak. bei etwa 190°/0.2 Torr destilliert wurden. Aus dem Destillat erhielt man nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Alkohol das gesuchte tetracyclische Diketon in Krystallen vom Schmp. 192°. Die Menge reichte zur Darstellung von Derivaten nicht aus.



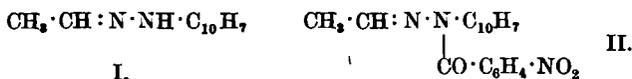
## 7. Georg Lockemann und Werner Wittholz\*): Über Nitrobenzoylverbindungen und Vorgänge bei ihrer Reduktion, V. Mittel.: Reduktionsvorgänge bei Nitrobenzoylverbindungen von Naphthylhydrazinen und Naphthylaminen.

[Aus der Chemischen Abteilung des Robert-Koch-Instituts, Berlin.]

(Eingegangen am 23. Oktober 1946.)

Die mit Nitrobenzoylverbindungen von Derivaten des Phenylhydrazins und des Anilins ausgeführten Reduktionsversuche wurden mit entsprechenden Derivaten von Naphthylhydrazin und Naphthylamin fortgesetzt. *N*-Äthyliden- $\alpha$ -naphthylhydrazin wurde in gleicher Weise dargestellt wie früher *N*-Äthyliden-phenylhydrazin und daraus das *N'*-[4-Nitro-benzoyl]-Derivat nach dem Pyridinverfahren von G. Lockemann und O. Liesche und nach dem Acetylierungsverfahren von O. Widman gewonnen. Bei der Reduktion mit Zinkstaub und Schwefelsäure in der Siedehitze wurde entsprechend den Vorgängen bei den Phenylhydrazin-Derivaten die Bildung von 4-Äthylamino-benzoesäure- $\alpha$ -naphthylamid neben Ammoniak festgestellt. Das Reduktions-Tropfverfahren bewährte sich weiterhin zur Darstellung von mono- und dialkylierten und von arylierten Amino-benzoesäure-naphthylamiden, von denen verschiedene dargestellt wurden.

Die mit Nitrobenzoylverbindungen von Derivaten des Phenylhydrazins und des Anilins ausgeführten Reduktionsversuche<sup>1)</sup> wurden auf Derivate von Naphthylhydrazin und Naphthylamin ausgedehnt. Das bisher unbekannte *N*-Äthyliden-*N'*- $\alpha$ -naphthylhydrazin (I) wurde in analoger Weise dargestellt, wie dies von G. Lockemann und O. Liesche<sup>2)</sup> für Äthylidenphenylhydrazin angegeben worden ist. Um hieraus das *N'*-Nitrobenzoyl-Derivat zu gewinnen, wurden zwei verschiedene Verfahren angewendet, das von Lockemann und Liesche<sup>3)</sup> und das von O. Widman<sup>4)</sup>. Das Verfahren von Widman ist umständlicher, jedoch waren die Ausbeuten bei dem Widmanschen Verfahren etwas besser (40—50%) als bei dem Verfahren von Lockemann und Liesche (etwa 30%).



Das gewonnene *N*-Äthyliden-*N'*-[4-nitro-benzoyl]-*N'*- $\alpha$ -naphthylhydrazin (II) wurde nun der Reduktionswirkung durch Kochen mit Zink.

\*) Dissertat., Berlin 1926.

1) G. Lockemann, B. 75, 1911 [1942]; 80, 310, 479 u. 485 [1947].

2) A. 342, 25 [1905]. 3) A. 342, 39 [1905]. 4) B. 25, 945 [1893].