

## 22. Emil Buchta, Hans Galster und Friedel Luther: Versuche zur Synthese von Steroiden, V. Mitteil.\*): 6-Methoxy-2-cyclopentyl- und 6-Methoxy-2- $\Delta^2$ -cyclopentenyl-tetralon-(1) und eine neue Synthese des 2-Cyclopentyl-tetralons-(1).

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Erlangen.]  
(Eingegangen am 11. Oktober 1948.)

6-Methoxy-2-cyclopentyl- und 6-Methoxy-2- $\Delta^2$ -cyclopentenyl-tetralon-(1) werden mit Hilfe der Malonester-Synthese dargestellt. Außerdem wird über eine neue Synthese des 2-Cyclopentyl-tetralons-(1) berichtet, die vom  $\alpha$ -Tetralon ausgeht und über Tetralon-(1)-glyoxylsäure-(2)-methylester, Tetralon-(1)-carbonsäure-(2)-methylester und Tetralon-(1)-cyclopentyl-(2)-carbonsäure-(2)-methylester als Zwischenstufen führt.

Für die Darstellung des 6-Methoxy-tetralon-(1)-carbonsäure-(2)-methylesters wird eine Vorschrift gegeben.

In der I. Mitteilung<sup>1)</sup> hat der erstgenannte von uns gemeinsam mit S. Daurer die Synthese des 2-Cyclopentyl-, 2- $\Delta^2$ -Cyclopentenyl- und 2-[2'-Methylcyclopentyl]-tetralons-(1) mit Hilfe der Malonester-Synthese beschrieben. Wir haben schon damals kurz darauf hingewiesen, welche Bedeutung derartigen in 2-Stellung substituierten Tetralon-(1)-Derivaten für die Synthese der Vertreter der Follikelhormongruppe, wie z. B. Oestron und Oestradiol, zukommen kann, wenn sie gleichzeitig noch in 6-Stellung eine Methoxygruppe tragen. Wir berichten nun im ersten Teil dieser Arbeit über die Synthese des 6-Methoxy-2-cyclopentyl- und 6-Methoxy-2- $\Delta^2$ -cyclopentenyl-tetralons-(1). Der hierfür erforderliche  $\beta$ -[3-Methoxy-phenyl]-äthyl-malonester wurde während des letzten Krieges in Amerika von W. E. Bachmann, S. Kushner und A. C. Stevenson<sup>2)</sup> als eine Flüssigkeit vom Sdp.<sub>0.6-0.8</sub> 195–200° beschrieben. Da uns die Originalarbeit bis heute noch nicht zur Verfügung steht und sich im Referat des Zentralblatts keine näheren Angaben über seine Darstellung finden, haben wir den Ester aus  $\beta$ -[3-Methoxy-phenyl]-äthylbromid und der Kaliumverbindung des Malonesters in Toluol dargestellt; wir fanden dabei einen viel niedrigeren Siedepunkt als die amerikanischen Autoren. Der Ester stellt eine farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit vom Sdp.<sub>0.8-1</sub> 164–165° dar. Bei den nun folgenden Umsetzungen haben wir im wesentlichen analog den Vorschriften unserer I. Mitteilung gearbeitet.

Die Kaliumverbindung des  $\beta$ -[3-Methoxy-phenyl]-äthyl-malonsäureesters wird in Toluol mit Cyclopentylbromid zum  $\beta$ -[3-Methoxy-phenyl]-äthyl-cyclopentyl-malonester umgesetzt, der bei der Verseifung die  $\beta$ -[3-Methoxy-phenyl]-äthyl-cyclopentyl-malonsäure liefert. Um die Malonsäure in reiner Form zu erhalten, muß die ätherische Lösung des Rohproduktes bei Zimmertemperatur eingedunstet werden; beim Abdestillieren des Äthers auf dem siedenden Wasserbad tritt nämlich schon teilweise Decarboxylierung ein. Bei unseren späteren Ansätzen haben wir der Einfachheit halber darauf verzichtet, die Malonsäure in fester Form zu isolieren und das ölige Rohprodukt der Decarboxylierung bei 140 bis 145° unterworfen und so die  $\alpha$ -Cyclopentyl- $\gamma$ -[3-methoxy-phenyl]-buttersäure erhalten.

Aus dem von uns nicht isolierten Säurechlorid dieser Säure wird mit wasserfreiem Aluminiumchlorid Chlorwasserstoff abgespalten und das 6-Methoxy-2-

\*) IV. Mitteil.: B. 82, 63 [1949]      1) B. 81, 247 [1948].

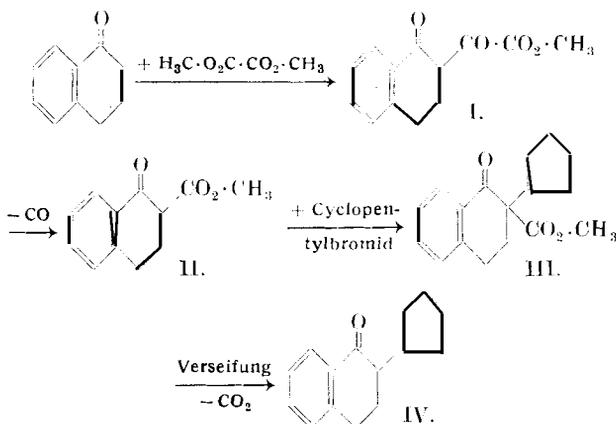
2) Journ. Amer. chem. Soc. 64, 974 [1942] (C. 1943 I, 1061); s. a. Journ. Amer. chem. Soc. 64, 94 [1942] (C. 1943 I, 2301).

cyclopentyl-tetralon-(1) erhalten, welches ein Oxim vom Schmp. 167 bis 168° liefert. In analoger Weise kommt man durch Umsetzung von  $\beta$ -[3-Methoxy-phenyl]-äthyl-malonester mit  $\Delta^2$ -Cyclopentenyl-chlorid schließlich zum 6-Methoxy-2- $\Delta^2$ -cyclopentenyl-tetralon-(1), das durch sein Oxim vom Schmp. 133–134° charakterisiert wurde.

Der zweite Teil dieser Arbeit befaßt sich mit einer neuen Synthese des 2-Cyclopentyl-tetralons-(1).

Wie schon erwähnt, haben wir dieses Tetralon früher mit Hilfe der Malonester-Synthese darstellen können. Dabei wird in der ersten Stufe der Reaktionsfolge der Cyclopentylrest eingeführt und in der letzten der Ring zum Tetralon geschlossen. Da  $\alpha$ -Tetralon aus Tetralin mit Chromsäure<sup>3)</sup> oder Luftsauerstoff<sup>4)</sup> (über das Tetralinperoxyd) leicht zugänglich ist, wurde versucht, von dieser Verbindung aus die Synthese des 2-Cyclopentyl-tetralons-(1) – bei gleicher oder wenn möglich noch besserer Ausbeute als früher – mit weniger Zwischenstufen durchzuführen.

Es ist uns gelungen, das 2-Cyclopentyl-tetralon-(1) (IV) auf dem durch die Formelbilder I–IV wiedergegebenen Weg zu synthetisieren; die Ausbeute an Endprodukt ist aber viel schlechter als bei der Malonester-Synthese.



Den Äthylester der Tetralon-(1)-carbonsäure-(2) haben W. Hückel und E. Goth<sup>5)</sup> dargestellt, indem sie  $\alpha$ -Tetralon und Oxalsäureäthylester mit Natriumäthylat in absol. alkoholischer Lösung bei  $-10$  bis  $-15^\circ$  zum Tetralon-(1)-glyoxylsäure-(2)-äthylester kondensierten und durch mehrstündiges Erhitzen i. Vak. auf  $180$ – $200^\circ$  Luftbadtemperatur Kohlenoxyd abspalteten. W. E. Bachmann, Wayne Cole und A. L. Wilds<sup>6)</sup> haben später die Darstellung cyclischer  $\beta$ -Keto-carbonsäureester erheblich verbessern können, indem sie einmal Oxalsäuremethylester und Natriumäthylat in absol. Benzol verwendeten und zum anderen, indem sie die Kohlenoxyd-Abspaltung durch kurzes Erhitzen mit Glaspulver auf  $180^\circ$  vornahmen. Wir haben für die Kondensation mit Cyclopentylbromid den Tetralon-(1)-carbonsäure-(2)-methylester (II) benutzt, den W. E. Bachmann und Donald G. Thomas<sup>7)</sup> nach diesem verbesserten Verfahren gewannen.

Das auf obigem Weg (I–IV) gewonnene 2-Cyclopentyl-tetralon-(1) war mit dem in der I. Mitteilung beschriebenen identisch, was durch den gleichen Schmelzpunkt und den Misch-Schmelzpunkt der Oxime bewiesen wurde.

<sup>3)</sup> G. Schroeter, Dtsch. Reichs-Pat. 346948 (Frdl., Teerfarb.-Fabrikat. **14**, 491).

<sup>4)</sup> H. Hock u. W. Susemihl, B. **66**, 61 [1933]; R. B. Thompson, Org. Syntheses **20**, 94 [1940]. <sup>5)</sup> B. **57**, 1288 [1924].

<sup>6)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. **62**, 824 [1940] (C. **1940** II, 1148).

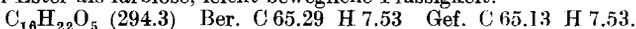
<sup>7)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. **63**, 598 [1941] (C. **1941** I, 2141).

Es war naheliegend, auch die Synthese des 6-Methoxy-2-cyclopentyl-tetralons-(1), ausgehend vom 6-Methoxy-tetralon-(1), zu versuchen. Der Äthyl- und der Methylester der 6-Methoxy-tetralon-(1)-carbonsäure-(2) sind etwa gleichzeitig in den Jahren 1941/42 dargestellt worden. Den ersteren beschreibt A. Ruppert<sup>8)</sup> als zähflüssiges, gelbes Öl vom Sdp.<sub>1</sub> 165–180°; er gibt ein dunkelrotes 2,4-Dinitro-phenylhydrazon vom Schmp. 191°. W. E. Bachmann und Donald G. Thomas<sup>9)</sup> haben nach ihrem oben erwähnten Verfahren den Methylester (Schmp. 88–89.5°) gewonnen. Wir haben die Umsetzung zwischen Cyclopentylbromid und der Kaliumverbindung des 6-Methoxy-tetralon-(1)-carbonsäure-(2)-methylesters in Xylol versucht, gelangten aber bis jetzt noch nicht zum gewünschten 6-Methoxy-2-cyclopentyl-tetralon-(1).

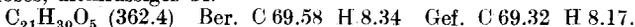
Für die Überlassung von Präparaten sprechen wir der Firma C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim/Rhein unseren Dank aus.

### Beschreibung der Versuche.

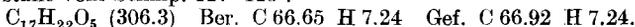
**β-[3-Methoxy-phenyl]-äthyl-malonsäurediäthylester:** In einem 500 ccm-Schlifftrichter werden 10 g Kalium in 100 ccm trockenem Toluol granuliert. Dazu gibt man 55 g Malonsäurediäthylester in kleinen Anteilen. Unter starker Erwärmung tritt sofort lebhaftere Reaktion ein und die Kaliumverbindung des Malonsäurediäthylesters fällt aus. Zur Vervollständigung der Reaktion wird im Ölbad noch 2 Stdn. auf 135–145° erwärmt. Man läßt etwas abkühlen, gibt 43 g β-[3-Methoxy-phenyl]-äthylbromid zu und erhitzt im Ölbad 6 Stdn. zum Sieden. Nach dem Erkalten versetzt man mit etwa 200 ccm Wasser und schüttelt, bis alles in Lösung gegangen ist. Die Toluol-schicht wird von der wässrigen getrennt, diese zweimal mit Äther extrahiert, alle Auszüge vereinigt und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel und nicht umgesetzter Malonester werden i. Vak. entfernt und der Rückstand fraktioniert destilliert. Sdp.<sub>0.3-1</sub> 164–165°; Ausb. 48–50 g (82–85% d.Th.). Durch nochmalige Destillation erhält man den Ester als farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit.



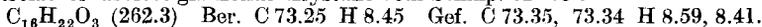
**[β-(3-Methoxy-phenyl)-äthyl]-cyclopentyl-malonsäurediäthylester:** In einem 250 ccm-Schlifftrichter werden zu 100 ccm trockenem Toluol und 6 g Kalium 47 g β-[3-Methoxy-phenyl]-äthyl-malonsäurediäthylester gegeben. Unter Erwärmung setzt die Reaktion langsam ein und steigert sich, so daß das Kalium schmilzt. Es wird im Ölbad auf 135–140° erwärmt; nach 1½ Stdn. ist alles Kalium umgesetzt und die Kaliumverbindung des [β-(3-Methoxy-phenyl)-äthyl]-malonsäurediäthylesters scheidet sich in fester Form aus. Man läßt etwas abkühlen, gibt 30 g Cyclopentylbromid zu und kocht im Ölbad 5 Stdn. unter Rückfluß. Die Aufarbeitung geschieht wie oben beschrieben. Nach zweimaligem Destillieren ist der Sdp.<sub>0.3-1</sub> 191–193°. Ausb. 41 g (75% d.Th.); farbloses, dickflüssiges Öl.



**[β-(3-Methoxy-phenyl)-äthyl]-cyclopentyl-malonsäure:** Zu 22 g Kaliumhydroxyd in 30 ccm Wasser wird die Lösung von 36 g [β-(3-Methoxy-phenyl)-äthyl]-cyclopentyl-malonsäurediäthylester in 70 ccm Methanol gegeben und 24 Stdn. unter Rückfluß auf dem Wasserbad erhitzt. Der Alkohol wird abdestilliert, die erkaltete Reaktionsmasse mit dem gleichen Vol. Wasser versetzt und filtriert. Unter Kühlung mit Eiswasser gibt man langsam 50 ccm Salzsäure (1:1) zum Filtrat; die Säure scheidet sich dabei als zähes Öl ab. Man nimmt sie in Äther auf, trocknet über wasserfreiem Natriumsulfat und läßt den Äther bei Zimmertemperatur verdunsten. Der Rückstand, mit wenig Petroläther angerieben, kristallisiert nach 4–5 Stdn. Man versetzt mit mehr Petroläther, saugt ab und wäscht mit Petroläther nach; Ausb. 26 g (85% d.Th.). Aus Benzol farblose Krystalle vom Schmp. 117–118°.



**α-Cyclopentyl-γ-[3-methoxy-phenyl]-buttersäure:** 20 g rohe, feste [β-(3-Methoxy-phenyl)-äthyl]-cyclopentyl-malonsäure werden im Ölbad von 140–145° im Verlauf von 3 Stdn. decarboxyliert und anschließend i. Vak. destilliert. Farbloses, zähes Öl vom Sdp.<sub>0.3</sub> 196–198°, das nach dem Anreiben erstarrt; Ausb. 11.5 g (65% d.Th.). Aus Petroläther farblose glänzende Krystalle vom Schmp. 62–63°.



<sup>8)</sup> Dissertat. Würzburg 1942. Auch an dieser Stelle danke ich Hrn. Dr. Ruppert dafür, daß er mir im Oktober 1946 seine Arbeit zur Einsichtnahme überließ. E. Buchta.

<sup>9)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. **64**, 94 [1942] (C. 1943 I, 2301).

6-Methoxy-2-cyclopentyl-tetralon-(1): 10.5 g  $\alpha$ -Cyclopentyl- $\gamma$ -[3-methoxy-phenyl]-buttersäure in 100 ccm trockenem Äther werden in einem 250 ccm-Schliffkolben mit Rückflußkühler und Chlorcalciumrohr mit 9 g Thionylchlorid und 2 Tropfen trockenem Pyridin 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Sodann wird der Äther abdestilliert und der Rückstand mit 25 ccm trockenem Cyclohexan auf dem Wasserbad erhitzt. Mit dem abdestillierenden Cyclohexan wird die Hauptmenge des überschüssigen Thionylchlorids mit entfernt; die letzten Reste an Cyclohexan und Thionylchlorid werden im Wasserstrahlvakuum vertrieben. Zu dem zurückgebliebenen dunkelbraunen, öligen Säurechlorid gibt man 70 ccm trockenen Schwefelkohlenstoff und unter Außenkühlung mit Eis auf einmal 8 g fein gepulvertes wasserfreies Aluminiumchlorid. Man setzt sofort einen Rückflußkühler auf, wartet die lebhaft Chlorwasserstoffentwicklung ab und kocht dann 15 Minuten. Nach dem Erkalten gießt man den Kolbeninhalt, der sich in zwei Schichten getrennt hat, auf Eis und konz. Salzsäure. Die Schwefelkohlenstoffschicht wird abgetrennt und die wäßr. Schicht mit Äther durchgeschüttelt. Man vereinigt die beiden Lösungen, trocknet mit Natriumsulfat, destilliert die Lösungsmittel ab, nimmt den tiefgefärbten Rückstand in 100 ccm Äther auf, gibt etwas Tierkohle zu und erhitzt etwa 2 Stdn. unter Rückfluß. Nach dem Filtrieren ist die äther. Lösung hellrot. Der Äther-Rückstand wird fraktioniert; das Destillat siedet bei 179–181°/0.8 Torr.–184/0.8 Torr. Nach nochmaliger Destillation stellt das 6-Methoxy-2-cyclopentyl-tetralon-(1) ein farbloses, dickflüssiges Öl dar, das in einer Kältemischung beim Anreiben mit dem Glasstab zu Kristallen erstarrt, die bei Zimmertemperatur jedoch wieder schmelzen; Ausb. 6.5–7 g (67% d.Th.).

$C_{16}H_{20}O_2$  (244.3) Ber. C 78.65 H 8.25 Gef. C 78.41 H 8.36.

6-Methoxy-2-cyclopentyl-tetralon-(1)-oxim: Eine Lösung von 3 g 6-Methoxy-2-cyclopentyl-tetralon-(1) in 20 ccm Pyridin wird mit 3 g Hydroxylaminhydrochlorid 5 Stdn. im Wasserbad auf 100° erhitzt. Die erkaltete Reaktionsmasse wird in 500 ccm Wasser gegossen. Man filtriert und wäscht mit Wasser nach; Ausb. quantitativ. Aus Alkohol farblose Kristalle vom Schmp. 167–168°.

$C_{16}H_{21}O_2N$  (259.3) Ber. N 5.40 Gef. N 5.55.

[ $\beta$ -(3-Methoxy-phenyl)-äthyl]- $\Delta^2$ -cyclopentenyl-malonsäurediäthylester: Aus 30 g  $\beta$ -[3-Methoxy-phenyl]-äthyl-malonsäurediäthylester und 3 g Kalium in 100 ccm trockenem Toluol wird die Kaliumverbindung des Esters bereitet. Dazu gibt man die Lösung von 25 g frisch destilliertem  $\Delta^2$ -Cyclopentenylchlorid in 25 ccm Toluol und läßt unter öfterem Umschütteln das Reaktionsgemisch bei Zimmertemperatur stehen; es tritt deutliche Erwärmung ein. Nach 1½ Stdn. ist die gesamte Kaliumverbindung klar in Lösung gegangen. Nun wird langsam im Verlauf von 1½ Stde. im Ölbad bis zum beginnenden Sieden erwärmt, nicht höher, da sonst zu starke Zersetzung des  $\Delta^2$ -Cyclopentenylchlorids eintritt. Nach dem Erkalten scheidet sich das gebildete Kaliumchlorid als Gallerte aus. Die Aufarbeitung geschieht wie bei der analogen Cyclopentyl-Verbindung. Nach einmaligem Destillieren i. Vak. erhält man den Ester als eine farblose, zähe Flüssigkeit vom Sdp.<sub>1.5-2</sub> 207–208°; Ausb. 25–26 g (68–70% d.Th.).

$C_{21}H_{28}O_5$  (360.4) Ber. C 69.97 H 7.83 Gef. C 69.93, 70.11 H 7.85, 7.89.

$\alpha$ -[ $\Delta^2$ -Cyclopentenyl]- $\gamma$ -[3-methoxy-phenyl]-buttersäure: 36 g [ $\beta$ -(3-Methoxy-phenyl)-äthyl]- $\Delta^2$ -cyclopentenyl-malonsäurediäthylester werden mit einer Lösung von 22 g Kaliumhydroxyd in 100 ccm 70-proz. Methanol durch 24-stdg. Erhitzen unter Rückfluß verseift. Die Aufarbeitung zur Malonsäure geschieht wie bei der analogen Cyclopentyl-Verbindung. Wir haben darauf verzichtet, die Säure in fester Form zu isolieren und das ölige Rohprodukt im Ölbad bei 150–160° im Verlauf von 2½ Stdn. decarboxyliert. Zähes, gelbliches Öl vom Sdp.<sub>1.3-1.5</sub> 198–200°; Ausb. 23–24 g (90% d.Th.).

$C_{16}H_{20}O_3$  (260.3) Ber. C 73.82 H 7.74 Gef. C 73.58, 73.46 H 7.75, 7.80.

6-Methoxy-2- $\Delta^2$ -cyclopentenyl-tetralon-(1): Man setzt 10 g  $\alpha$ -[ $\Delta^2$ -Cyclopentenyl]- $\gamma$ -[3-methoxy-phenyl]-buttersäure mit 12 g Thionylchlorid wie für die Darstellung der analogen Cyclopentyl-Verbindung beschrieben um, behandelt das Säurechlorid mit 70 ccm Schwefelkohlenstoff und 8 g Aluminiumchlorid und arbeitet in analoger Weise auf. Nach zweimaligem Destillieren erhält man das 6-Methoxy-2- $\Delta^2$ -cyclopentenyl-tetralon-(1) als ein gelbstichiges, dickflüssiges Öl vom Sdp.<sub>1.3-1.5</sub> 174–178°; Ausb. 2 g (21.5% d.Th.).

$C_{16}H_{18}O_2$  (242.3) Ber. C 79.30 H 7.49 Gef. C 78.74, 78.76, 78.91 H 7.54, 7.35, 7.54.

6-Methoxy-2- $\Delta^2$ -cyclopentenyl-tetralon-(1)-oxim: 2.4 g 6-Methoxy-2- $\Delta^2$ -cyclopentenyl-tetralon-(1) werden in 20 ccm Pyridin mit 3 g Hydroxylaminhydrochlorid 5 Stdn. im Wasserbad auf 100° erhitzt. Nach dem Erkalten wird in Äther auf-

genommen und mit 10-proz. Salzsäure durchgeschüttelt. Die äther. Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und mit Tierkohle 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Filtrieren wird der Äther abdestilliert und der Rückstand heiß in Petroläther gelöst. Nach längerem Stehenlassen bei Zimmertemperatur krystallisiert weitgehend reines Oxim. Es wird abgesaugt und an der Luft getrocknet; Ausb. 2.4 g (90% d.Th.). Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Petroläther ist die Substanz rein und schmilzt bei 133–134°.

$C_{16}H_{19}O_2N$  (257.3) Ber. N 5.44 Gef. N 5.41.

Tetralon-(1)-glyoxylsäure-(2)-methylester<sup>10</sup>): 2.3 g Natrium werden in 50 cem trockenem Xylol fein granuliert; man gießt vom Xylol ab und wäscht mit trockenem Benzol nach. Dann wird mit 100 cem trockenem Benzol und 3.2 g absol. Methanol versetzt und das Reaktionsgemisch unter Rückfluß noch 5–6 Stdn. gekocht. Das gebildete Natriummethylat ist nach beendeter Reaktion körnig weiß. Die noch warme Lösung versetzt man mit einer Lösung von 11.8 g Oxalsäuredimethylester in 70 cem Benzol und 14.6 g  $\alpha$ -Tetralon in 20 cem Benzol unter kräftigem Umschütteln. Aus der jetzt dunkelgrünen Lösung fällt nach etwa  $\frac{1}{4}$  Stde. ein gelber Niederschlag aus. Nach 24 Stdn. wird abgesaugt, mit Petroläther ausgewaschen und in Wasser gelöst. Die dunkelrote Lösung wird filtriert; mit verd. Schwefelsäure fällt ein gelber Niederschlag aus; Rohausb. 22 g (95% d.Th.). Zur Reinigung wird aus Methanol umkrystallisiert; die Verbindung ist hellgelb und schmilzt bei 70°.

$C_{13}H_{12}O_4$  (232.2) Ber. C 67.23 H 5.21 Gef. C 67.17 H 5.11.

Tetralon-(1)-carbonsäure-(2)-methylester<sup>10</sup>): 10 g reiner Tetralon-(1)-glyoxylsäure-(2)-methylester werden im Ölbad geschmolzen. In die Schmelze trägt man bei 100° Badtemperatur 1.5 g Glaspulver auf einmal ein und erhitzt weiter; bei etwa 130° beginnt die Kohlenoxyd-Entwicklung. Die Temperatur läßt man auf 145–150° ansteigen; nach etwa  $\frac{1}{4}$  Stde. ist die Kohlenoxyd-Abspaltung beendet. Man nimmt sogleich in Äther auf, filtriert vom Glaspulver ab und destilliert den Äther ab. Der Rückstand wird i.Vak. destilliert; der Ester geht als blaßgelbes, zähflüssiges Öl vom Sdp.<sub>13</sub> 176–177° über, das nach kurzer Zeit fest wird. Ausb. 6.8 g (75% d.Th.); der Ester gibt mit Eisen(III)-chlorid in alkohol. Lösung Violettfärbung.

$C_{12}H_{12}O_3$  (204.2) Ber. C 70.57 H 5.92 Gef. C 70.46 H 5.56.

2-Cyclopentyl-tetralon-(1)-carbonsäure-(2)-methylester: 2 g Kalium werden in 50 cem Xylol granuliert; mit einer Lösung von 11.5 g Tetralon-(1)-carbonsäure-(2)-methylester in 100 cem Xylol versetzt und im Ölbad bei 155–165°  $1\frac{1}{2}$  Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die Kaliumverbindung des Esters scheidet sich in Form farbloser Krystalle ab. Man läßt abkühlen, gibt 15 g frisch dest. Cyclopentylbromid zu und kocht 30 Stdn. unter Rückfluß im Ölbad. Dann nimmt man mit Wasser auf, bis sich alles gelöst hat, säuert schwach an und trennt die Xylolseicht von der wäßrigen. Die wäßr. Lösung wird ausgeäthert und mit der Xylollösung vereinigt. Nach dem Trocknen und Abdestillieren der Lösungsmittel i.Vak. erhält man bei der Destillation ein blaßgelbes, zähflüssiges Öl vom Sdp.<sub>9-10</sub> 200–205.5°; Ausb. 3.8 g (30% d.Th.).

$C_{17}H_{20}O_3$  (272.3) Ber. C 74.97 H 7.4 Gef. C 75.17, 75.24 H 7.30, 7.36.

2-Cyclopentyl-tetralon-(1): 7 g 2-Cyclopentyl-tetralon-(1)-carbonsäure-(2)-methylester in 30 cem Methanol werden mit 88.2 cem 10-proz. methanol. Kalilauge  $3\frac{1}{2}$  Stdn. unter Rückfluß auf dem Wasserbad gekocht. Nach einiger Zeit scheidet sich ein Niederschlag ab; man nimmt mit Wasser auf, säuert an und äthert aus. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers wird das Reaktionsprodukt i.Vak. destilliert. Gelbes, leicht bewegliches Öl vom Sdp.<sub>10</sub> 180–184°; Ausb. aus vier Ansätzen 3.2 g (16% d.Th.).

$C_{15}H_{18}O$  (214.3) Ber. C 84.06 H 8.46 Gef. C 84.11 H 8.62.

2-Cyclopentyl-tetralon-(1)-oxim: 3 g 2-Cyclopentyl-tetralon-(1) in 20 cem Pyridin werden mit 3 g Hydroxylamin-hydrochlorid 5 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Man gießt in etwa 500 cem Wasser und saugt ab; Ausb. an Rohprodukt 3 g. Zur Reinigung wird das Oxim zweimal aus Alkohol unter Zusatz von wenig Tierkohle umkrystallisiert. Farblose Krystalle vom Schmp. 168.5–169°; Misch-Schmp. mit dem früher dargestellten Oxim 169°.

$C_{15}H_{19}ON$  (229.3) Ber. N 6.11 Gef. N 6.52.

<sup>10</sup>) Ausgearbeitet an Hand der kurzen Angaben des Zentralblattreferates (s. Fußnote 7).

6-Methoxy-tetralon-(1)-glyoxylsäure-(2)-methylester<sup>1)</sup>: 2.3 g Natrium werden in 50 ccm Xylol granuliert, vom Xylol abgetrennt, mit Benzol nachgewaschen, mit 100 ccm trockenem Benzol und 3.2 g absol. Methanol versetzt und hierauf im Wasserbad 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt; dabei scheidet sich das gebildete Natriummethylat in weißen Krystallen ab. Man läßt erkalten und gibt 11.8 g Oxalsäuredimethylester in 70 ccm Benzol, dann 17.6 g 6-Methoxy-tetralon-(1) in 100 ccm Benzol hinzu. Das Natriummethylat geht in Lösung und nach etwa 10 Min. beginnt die Ausscheidung von Krystallen. Man läßt über Nacht stehen, saugt ab, wäscht mit Petroläther und löst in Wasser. Die schwach alkal. Lösung wird mit verd. Schwefelsäure angesäuert; dabei scheidet sich der Ester in gelben Krystallen ab. Rohausb. nach dem Abfiltrieren und Trocknen im Exsiccator 20 g (79% d.Th.). Aus Methanol gelbe Tafeln vom Schmp. 79 bis 80°.

$C_{14}H_{14}O_5$  (262.2) Ber. C 64.11 H 5.38 Gef. C 64.05, 63.96, 63.79 H 5.56, 5.85, 5.60.

6-Methoxy-tetralon-(1)-carbonsäure-(2)-methylester<sup>1)</sup>: 10 g reiner 6-Methoxy-tetralon-(1)-glyoxylsäure-(2)-methylester werden im Ölbad geschmolzen. In die Schmelze trägt man bei 120° Badtemp. 1.5 g Glaspulver auf einmal ein und erhitzt weiter; bei etwa 130° beginnt die Kohlenoxyd-Abspaltung. Die Temperatur läßt man auf 150–160° ansteigen; nach etwa  $\frac{1}{4}$  Stde. ist die Kohlenoxyd-Entwicklung beendet. Man nimmt in Äther auf und kocht die äther. Lösung (etwa 250 ccm) mit Tierkohle 3 Stdn. unter Rückfluß. Dann wird abfiltriert und der Äther abdestilliert; der Ester krystallisiert sofort aus. Ausb. an Rohprodukt 7.5 g (83% d.Th.). Bei der Destillation i. Vak. geht der Ester als blaßgelbes, zähflüssiges Öl vom Sdp.<sub>0.8</sub> 171–176° über, das in der Vorlage zu Krystallen erstarrt. Aus Methanol farblose Krystalle vom Schmp. 89–90°; diese gehen mit Eisen(III)-chlorid in alkohol. Lösung eine Blaufärbung.

$C_{13}H_{14}O_4$  (234.2) Ber. C 66.65 H 6.02 Gef. C 66.80, 66.57 H 6.19, 5.92.

### 23. Fritz Micheel, Erich Istel und Ernst Schnacke: Einführung von schwefelhaltigen Gruppen in Proteine.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Münster/Westf.]

(Eingegangen am 21. Oktober 1948.)

Durch Kondensation von Proteinen mit Formamid-Schwefelkohlenstoff, mit Thioformamid und mit Dithioameisensäure werden schwefelhaltige Proteine erhalten. Die Dithioameisensäure reagiert wahrscheinlich mit der  $\epsilon$ -Amino-Gruppe des Lysins.

In einer kurzen Mitteilung<sup>1)</sup> war über die Einwirkung von Formamid und Thioformamid auf Proteine und Aminosäuren berichtet worden. Wir beschreiben im Folgenden die Kondensation von Proteinen mit Thioformamid und Dithioameisensäure. Beide Stoffe reagieren schnell in der Kälte mit Eiweißstoffen unter Bildung von stark schwefelhaltigen Derivaten; besonders übersichtlich verläuft der Umsatz mit der letztgenannten Verbindung.

Die Einführung von Schwefel in Proteine ist aus mehreren Gründen von Interesse: Schwefelhaltige Gruppen sind verantwortlich für die physikalischen und chemischen Eigenschaften der Keratine; sie sind ferner für das biologische Verhalten verschiedener Proteine von entscheidender Bedeutung. Die Einführung von Schwefel ermöglicht ferner die Markierung oder den Nachweis bestimmter, reaktionsfähiger Gruppen in Eiweißmolekülen und könnte

<sup>1)</sup> Wir geben diese Vorschriften, da im Zentralblattreferat (s. Fußnote <sup>9)</sup>) lediglich die Schmelzpunkte der beiden Methylester angeführt werden.

<sup>1)</sup> F. Micheel, B. 80, 37 [1947]; s. a. die Diskussionsbemerkung auf der Vortragsveranstaltung der Ges. Dtsch. Chem., Bonn, 7.–9. 10. 1947 (Micheel, Angew. Chem. [A] 60, 69 [1948]).