

## 81. Über Steroide und Sexualhormone.

(114. Mitteilung<sup>1)</sup>).

### Versuche zur Herstellung von 4,13-Dioxychrysen-Derivaten<sup>2)</sup>

von E. Hardegger, D. Redlich und A. Gal.

(29. III. 45.)

Das oestrogen stark wirksame 1,2,10,11-Tetrahydro-5,14-dioxychrysen<sup>3)</sup> trägt die funktionellen Gruppen an den beiden endständigen Ringen des Chrysen-Gerüsts in den Stellungen 5 und 14. Der gleichen Gruppe von Chrysen-Derivaten kann das D-Homo-dihydrotestosteron<sup>4)</sup>, eines der kräftigsten Androgene, welches nach der beim Chrysen üblichen Numerierung Sauerstoff-Funktionen in Stellung 4 und 14 besitzt, zugeordnet werden. Es erschien deshalb von Interesse auch Verbindungen dieser Reihe mit Sauerstoffatomen in Stellung 4 und 13 herzustellen<sup>5)</sup> und auf ihre biologische Wirksamkeit zu prüfen.

Als Ausgangsmaterialien für die Synthese von hydrierten Derivaten des 4,13-Dioxychrysens benötigten wir grössere Mengen 1-Keto-5-methoxy-tetralin und  $\beta$ -o-Anisyl-äthylbromid. Es war nahelegend, für die Herstellung des 1-Keto-5-methoxy-tetralins eine Reaktionsfolge zu wählen, bei welcher das  $\beta$ -o-Anisyl-äthylbromid, bzw. der  $\beta$ -o-Anisyl-äthylalkohol ein Zwischenprodukt darstellt. Im experimentellen Teil werden für die Bereitung der letzteren Verbindung sowie ihres p-Toluolsulfonsäure-esters aus technischem o-Anisidin genaue Arbeitsvorschriften angegeben. Die Herstellung des  $\beta$ -o-Anisyl-äthylchlorids<sup>6)</sup> wurde wesentlich vereinfacht. Die Cyclisierung der sowohl aus  $\beta$ -o-Anisyl-äthylchlorid, als auch aus dem entsprechenden Bromid und Tosylester mittels Malonester-Synthese hergestellten  $\gamma$ -o-Anisyl-buttersäure mit Phosphoroxchlorid wurde nach *J. Lockett* und *W. F. Short*<sup>7)</sup> durchgeführt.

Eine weitere bequeme Herstellungsweise für das 1-Keto-5-methoxy-tetralin besteht in der partiellen katalytischen Hydrierung des 1,5-Dioxy-naphthalins zum 1,5-Dioxytetralin<sup>8)</sup> (I) und Oxydation des daraus gewonnenen Monomethyläthers (Ia) mit Chromsäure.

<sup>1)</sup> 113. Mitt. Helv. **28**, 618 (1945).

<sup>2)</sup> Die Bezifferung des Chrysen-Gerüsts erfolgt nach *H. J. Lewis, G. R. Ramage* und *R. Robinson*, Soc. **1935**, 1412. <sup>3)</sup> *W. Salzer*, Z. physiol. Ch. **274**, 39 (1942).

<sup>4)</sup> *M. W. Goldberg* und *R. Monnier*, Helv. **23**, 840 (1940).

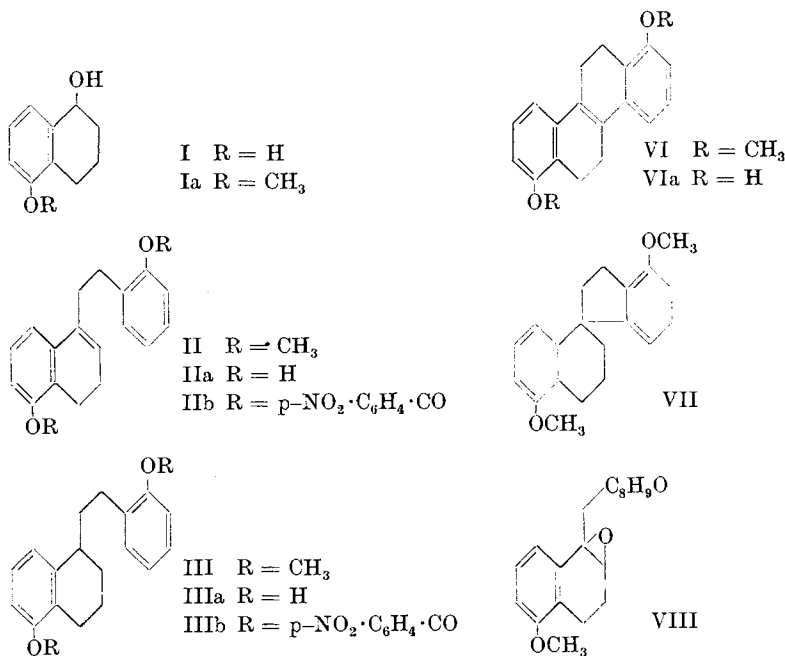
<sup>5)</sup> Vgl. dazu Fussnote <sup>2)</sup>; *G. R. Ramage* und *R. Robinson*, Soc. **1933**, 607; *E. C. Dodds, L. Golberg, W. Lawson* und *R. Robinson*, Nature **141**, 247 (1938), Proc. Roy. Soc. London [B] **127**, 140 (1939); D.R.P. 725278 (I. G.) C. **1943**, I, 540.

<sup>6)</sup> Soc. **1937**, 1620. <sup>7)</sup> Soc. **1939**, 787.

<sup>8)</sup> Vgl. dagegen *G. Schroeter* und *Tetralin G.m.b.H.*, C. **1922**, IV, 158; D.R.P. 352720; die detaillierten Arbeitsvorschriften, *A. Goertz*, Diss. Berlin 1924, waren nicht zugänglich.

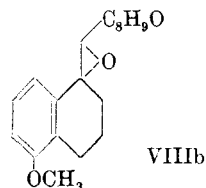
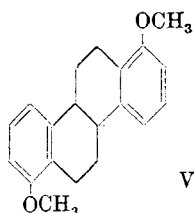
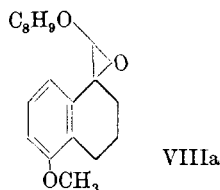
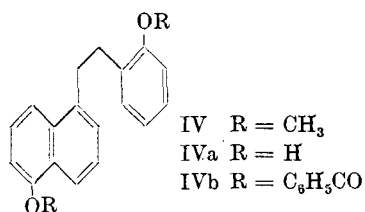
Die Umsetzung von  $\beta$ -o-Anisyl-äthylmagnesiumbromid mit 1-Keto-5-methoxy-tetralin führte in einem Arbeitsgang in fast quantitativer Ausbeute zu einem chromatographisch einheitlichen, kristallisierten Reaktionsprodukt, welchem vermutlich die Dihydronaphthalin-Struktur (II) zukommen dürfte. Bei der katalytischen Hydrierung von (II) entstand unter Aufnahme von einem Mol Wasserstoff das nicht kristallisierte Tetralin-Derivat (III). Die Aufspaltung der Methoxyl-Gruppen in den Verbindungen (II) und (III) mit Pyridinhydrochlorid nach der ausgezeichneten Methode von V. Prey<sup>1)</sup> führte zu den tricyclischen Phenolen (IIa) und (IIIa), welche als Di-p-nitrobenzoate (IIb) und (IIIb) charakterisiert wurden.

Bei der Behandlung des Dihydronaphthalin-Derivats (II) mit Aluminiumchlorid in Schwefelkohlenstoff wurden unter Disproportionierung<sup>2)</sup> als Hauptprodukte die Verbindungen (III) und (IV) erhalten. Eine Umwandlung in tetracyclische Verbindungen trat nur in untergeordneter Menge ein. Für das Cyclisierungsprodukt erscheint in Anbetracht seines hohen Schmelzpunktes (186—188°) von den in Frage kommenden Strukturformeln (V und VII) jene mit dem Chrysen-Gerüst (V) als die wahrscheinlichere. Cyclisierungsversuche an (II) mit Eisessig-Schwefelsäure führten ausschliesslich zu den disproportionierten Verbindungen (III) und (IV).



<sup>1)</sup> B. 74, 1219 (1941).

<sup>2)</sup> Vgl. dazu R. Robinson und Mitarb., Proc. Roy. Soc. London [B] 127, 140 (1939).



Ein verwickeltes Verhalten zeigte die Verbindung (II) bei der Oxydation mit Benzopersäure. Die chromatographische Aufarbeitung der Oxydationsprodukte ergab drei einheitliche Präparate gleicher Bruttozusammensetzung (C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>), die sich deutlich durch ihre verschiedene Haftfestigkeit am Aluminiumoxyd voneinander unterscheiden. Den drei Präparaten, die als Oxyd A, B, C bezeichnet wurden, sind möglicherweise die Strukturformeln (VIII), (VIIIa) und (VIIIb) zuzusprechen.

Die Cyclisierung des öligen Oxyds A mit gleichen Teilen Eisessig und 80-proz. Schwefelsäure gab nach mühevoller Aufarbeitung eine geringe Menge des 1,2,10,11-Tetrahydro-4,13-dimethoxychrysens (VI) vom Smp. 218°. Mit Pyridinhydrochlorid nach *Prey* (l. c.) oder mit Methylmagnesiumjodid nach *E. Späth*<sup>1)</sup> entstand daraus das bei 275° schmelzende, in den gebräuchlichen Lösungsmitteln schwer lösliche 1,2,10,11-Tetrahydro-4,13-dioxychrysen (VIa). Die letztere Verbindung konnte auch isoliert werden, wenn das Oxyd A mit Essigsäure und wässriger Bromwasserstoffsäure<sup>2)</sup> längere Zeit gekocht wurde. Mit Bromwasserstoff in Eisessig – unter Ausschluss von Wasser – wurden unter gleichen Bedingungen ein zweiwertiges Phenol C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> vom Smp. 215° und sein Monomethyläther C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> (Smp. 166°) erhalten. Diese beiden Verbindungen wurden nicht näher untersucht. Aus den Oxyden B und C entstand mit Bromwasserstoff in Eisessig als einziges fassbares, krystallisiertes Produkt in grösseren Mengen das bei 158° schmelzende  $\alpha$ -(o-Oxyphenyl)- $\beta$ -[5-oxynaphthyl-(1)]-äthan (IVa).

Über die Ergebnisse der biologischen Prüfung der beschriebenen Präparate wird später berichtet.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

<sup>1)</sup> M. 35, 319 (1914).

<sup>2)</sup> Vgl. dazu *Ch. K. Bradsher*, Am. Soc. 61, 3131 (1939).

### Experimenteller Teil<sup>1)</sup>.

#### o-Bromanisol aus o-Anisidin<sup>2)</sup>.

260 g kristallisiertes Kupfer(II)-sulfat, 625 g Natriumbromid, 500 cm<sup>3</sup> Wasser, 120 g konz. Schwefelsäure und 80 g Kupferspäne oder Kupferpulver wurden 4 Stunden gekocht. Die Reduktion kann durch Zugabe von 10 g Natriumsulfid vervollständigt werden. Inzwischen wurde eine Lösung von 285 g Natriumnitrit in 500 cm<sup>3</sup> Wasser bei guter Kühlung im Verlaufe von 1½ Stunden zu 500 g o-Anisidin in 2,8 kg 40-proz. Schwefelsäure gegeben. Die Temperatur soll bei der Diazotierung nicht über 20° steigen. Die Diazoniumlösung tropfte man im Verlaufe von 2 Stunden in die siedende Suspension des Kupfer(I)-bromids. Gleichzeitig wurde ein kräftiger Dampfstrom durch die Mischung geleitet. Nach 6—8 Stunden wurde die Destillation abgebrochen. Das wässrige Destillat wurde zweimal mit Benzol ausgeschüttelt. Das mit verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschene o-Bromanisol destillierte nach einem geringen Vorlauf (8%) konstant bei 96—97°. Die Ausbeute betrug 610 g (ca. 80% d. Th.).

#### β-o-Anisyl-äthylalkohol aus o-Bromanisol<sup>3)</sup>.

Zu einer *Grignard*'schen Lösung aus 1 kg o-Bromanisol und 150 g Magnesium in 3 Liter Äther wurden im Verlaufe von 2½ Stunden unter guter Kühlung mit Eis-Kochsalz und häufigem energischem Umschütteln 300 g Äthylenoxyd in 300 cm<sup>3</sup> Äther zugefügt. Um eine stürmische Umsetzung zu vermeiden, wurde die Mischung über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nun wurde 1,5 Liter Benzol zugesetzt, 2,5 Liter Äther abdestilliert und die Mischung 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsprodukt wurde mit Eis und Säure zersetzt, mit verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen und im Wasserstrahlvakuum destilliert. Die Ausbeute an reinem β-o-Anisyl-äthylalkohol (Sdp. 136°, 12 mm) betrug 500 g (ca. 60% d. Th.).

Phenylcarbaminsäure-ester<sup>4)</sup>. Das aus Petroläther-Äther umkristallisierte Präparat schmolz bei 80—81°. Zur Analyse wurde die Verbindung 12 Stunden bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

4,054 mg Subst. gaben 10,50 mg CO<sub>2</sub> und 2,34 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{16}H_{17}O_3N$  Ber. C 70,82 H 6,32%  
 Gef. „ 70,68 H 6,46%

Allophanat. Das Derivat wurde aus dem Alkohol mit 30-proz. ätherischer Cyansäure erhalten. Das aus dem Reaktionsgemisch mit Benzol extrahierte Allophanat schmolz nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aceton bei 176—177°. Das Präparat wurde zur Analyse 24 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

4,171 mg Subst. gaben 8,50 mg CO<sub>2</sub> und 2,14 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{11}H_{14}O_4N_2$  Ber. C 55,45 H 5,92%  
 Gef. „ 55,61 „ 5,74%

p-Toluolsulfonsäure-ester. 600 g Anisyl-äthylalkohol wurden bei maximal 40° zu 750 g gereinigtem Tosylchlorid<sup>5)</sup> in 350 cm<sup>3</sup> Pyridin und 450 cm<sup>3</sup> Benzol gegeben. Nach 3 Tagen wurde der Ansatz mit Wasser und Äther durchgeschüttelt. Aus dem neutral gewaschenen ätherischen Anteil kristallisierten beim Eindampfen 850 g (70%) Tosylester. Der aus Alkohol umkristallisierte Ester schmolz bei 56—57°. Das Analysenpräparat wurde nochmals aus Äther-Petroläther kristallisiert und 24 Stunden bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

<sup>1)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

<sup>2)</sup> Vgl. *O. Wallach* und *Fr. Heusler*, *A.* **243**, 237 (1888); *A. Michaelis* und *W. Geissler*, *B.* **27**, 256 (1894); *Grande*, *G.* **27**, II, 67.

<sup>3)</sup> Vgl. *S. Natelson* und *S. P. Gottfried*, *Am. Soc.* **61**, 1001 (1939).

<sup>4)</sup> *M. T. Bogert* und *E. H. Hamann*, *C.* **1930**, II, 387, geben einen Schmelzpunkt von 72—73° an.

<sup>5)</sup> *K. H. Slotta* und *W. Franke*, *B.* **63**, 678 (1930).

3,792 mg Subst. gaben 8,694 mg CO<sub>2</sub> und 2,010 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>S      Ber. C 62,72    H 5,92%  
                     Gef. „ 62,57    „ 5,93%

*β*-o-Anisyl-äthylchlorid<sup>1)</sup>.

Zu 100 g *β*-o-Anisyl-äthylalkohol in 500 cm<sup>3</sup> Äther wurden tropfenweise unter Rühren 100 g technisches Thionylchlorid in 500 cm<sup>3</sup> Äther gegeben. Die Mischung wurde noch 8 Stunden gerührt oder 5 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Abdampfen der tiefsiedenden Anteile wurde das Chlorid im Wasserstrahlvakuum destilliert (Sdp. 108—112°, 12 mm). Die Ausbeute betrug 93 g (85% d. Th.).

*γ*-o-Anisyl-buttersäure<sup>2)</sup>.

Aus *β*-o-Anisyl-äthyl-toluolsulfonat<sup>3)</sup> bzw. aus *β*-o-Anisyl-äthylbromid<sup>4)</sup>. 5,6 g Natrium wurden in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol gelöst, im Vakuum 30 cm<sup>3</sup> Alkohol abdestilliert, 42,6 g Malonester in 22 cm<sup>3</sup> Benzol zugegeben und bis zur klaren Lösung gekocht. Nun wurde eine Lösung von 74 g Tosylester bzw. 50 g Bromid in 50 cm<sup>3</sup> warmem Benzol zugegeben und die Mischung 20 Stunden auf 100° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurden die kristallisierten Anteile durch Zugabe von Wasser und Benzol in Lösung gebracht. Aus der neutral gewaschenen benzolischen Lösung wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Den Rückstand versetzte man bei 100° allmählich mit 5 Mol 30-proz. Kalilauge. Nach einigen Stunden waren alle öligen Anteile verschwunden. Die alkalische Lösung wurde mit Äther gewaschen, angesäuert und nochmals mit Äther ausgeschüttelt. Die sauren Anteile wurden 2 Stunden bei 110° getrocknet, dann während 2 Stunden bei 170° decarboxyliert und anschließend im Vakuum destilliert. Das bei 143—145°, 0,2 mm oder 185—195°, 12 mm übergelende Destillat schmolz nach dem Umkrystallisieren aus Petroläther oder Äther bei 39°. Die Ausbeute an reiner Säure aus dem Tosylester betrug 31 g (65%). Aus dem Bromid wurden 35 g Säure (80%) erhalten. Daneben entstand noch ca. 10% (5 g) *β*-o-Anisyl-äthylalkohol.

Aus *β*-o-Anisyl-äthylchlorid. Natriumalkoholat aus 22 g Natrium in 230 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol wurde mit 185 cm<sup>3</sup> Malonester versetzt, zum Sieden erhitzt und 120 g *β*-o-Anisyl-äthylchlorid zugegeben. Die Temperatur wurde in 30 Minuten auf 200° gesteigert, wobei der Alkohol und überschüssiger Malonester abdestillierten. In weiteren 5 Minuten hatte sich das Reaktionsgemisch zu einem gelben Brei verfestigt. Nach dem Abkühlen wurde wie oben beschrieben alkalisch verseift und aufgearbeitet. Die Ausbeute an *γ*-o-Anisyl-buttersäure betrug 76 g (55%). Als neutraler Anteil wurde aus den Verseifungsprodukten 10% des eingesetzten Chlorids zurückgewonnen.

Benzylthiuroniumsalz. Das aus Alkohol umkrystallisierte Präparat schmolz bei 136—138°. Zur Analyse wurde das Salz 12 Stunden bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

3,948 mg Subst. gaben 9,142 mg CO<sub>2</sub> und 2,407 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S      Ber. C 63,31    H 6,71%  
                     Gef. „ 63,19    „ 6,82%

Methylester. Der mit Diazomethan hergestellte Ester wurde zur Analyse im Luftbad bei 120—140° im Hochvakuum destilliert.

3,598 mg Subst. gaben 9,131 mg CO<sub>2</sub> und 2,495 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>      Ber. C 69,21    H 7,75%  
                     Gef. „ 69,26    „ 7,76%

Säurechlorid. *γ*-o-Anisyl-buttersäure wurde mit überschüssigem Thionylchlorid 15 Minuten gekocht. Das Chlorid destillierte bei 144—145°, 12 mm.

<sup>1)</sup> Vgl. *P. Hill, W. F. Short und H. Stromberg, Soc. 1937, 1620.*

<sup>2)</sup> Vgl. *J. Lockett und W. F. Short, Soc. 1939, 787.*

<sup>3)</sup> Vgl. *K. H. Slotta und W. Franke, B. 63, 678 (1930).*

<sup>4)</sup> Aus dem Alkohol mit Phosphortribromid nach *S. Sugawara und H. Shigehara, B. 74, 459 (1941) hergestellt.*

1-Keto-5-methoxytetralin aus  $\gamma$ -o-Anisyl-buttersäure.

Hergestellt nach *J. Lockett* und *W. F. Short*<sup>1)</sup> mit Phosphoroxychlorid in Tetrachloräthan. Aus den alkalischen Waschwässern konnte 20% der eingesetzten  $\gamma$ -o-Anisyl-buttersäure zurückgewonnen werden. Siedepunkt des Tetralons 102—104°, 0,05 mm; 160—164°, 12 mm.

Oxim. Aus dem Tetralon nach 1-stündigem Kochen mit methanolischer Hydroxylaminacetatlösung. Das aus Alkohol-Wasser kristallisierte Oxim (Smp. 157—159°) wurde zur Analyse 24 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

3,705 mg Subst. gaben	9,386 mg CO <sub>2</sub>	und	2,287 mg H <sub>2</sub> O
C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> O <sub>2</sub> N	Ber. C 69,09	H 6,85%	
	Gef. „ 69,13	„ 6,90%	

1-Keto-5-methoxytetralin aus 1,5-Dioxy-naphthalin.

1,5-Dioxytetralin (I).

10 g 1,5-Dioxy-naphthalin (Smp. 257—258°) wurden in 35 cm<sup>3</sup> Feinsprit und in Gegenwart von 2 g eines 20-proz. Nickel-Kieselgur-Katalysators 7 Stunden bei 120° und 76 Atm. hydriert. Die in Äther aufgenommenen Hydrierungsprodukte (10,18 g) gaben beim Ausschütteln mit 2-n. Natronlauge 9,15 g phenolische und 0,96 g neutrale Anteile. Die phenolischen Anteile wurden in Essigester gelöst, mit wenig Kohle entfärbt und mehrmals aus Essigester umkristallisiert. Das Analysenpräparat schmolz bei 131—133°. Es wurde 24 Stunden bei 50° im Hochvakuum getrocknet.

3,938 mg Subst. gaben	10,55 mg CO <sub>2</sub>	und	2,57 mg H <sub>2</sub> O
C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 73,14	H 7,37%	
	Gef. „ 73,11	„ 7,30%	

Bei der unter gleichen Bedingungen durchgeführten Hydrierung mit *Raney*-Nickel entstanden nur ca. 50% phenolische Anteile.

1-Oxy-5-methoxytetralin (Ia).

1 g 1,5-Dioxytetralin (I) wurden in 20 cm<sup>3</sup> absolutem Methanol gelöst, 140 mg Natrium zugegeben und, nachdem alles Natrium verbraucht war, bei Zimmertemperatur überschüssiges Methyljodid zugefügt. Nach 2½-stündigem Kochen reagierte die Lösung neutral. Der Methylester (0,9 g) schmolz nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Petroläther bei 72—73,5°. Das Analysenpräparat wurde 12 Stunden bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

3,532 mg Subst. gaben	9,590 mg CO <sub>2</sub>	und	2,483 mg H <sub>2</sub> O
C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 74,13	H 7,92%	
	Gef. „ 74,10	„ 7,87%	

1-Keto-5-methoxytetralin.

0,3 g 1-Oxy-5-methoxytetralin (Ia) wurden in 10 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und nach Zugabe von 170 mg Chromtrioxyd in 8,5 cm<sup>3</sup> 98-proz. Essigsäure 20 Stunden bei 20° stehen gelassen. Das auf übliche Weise isolierte 1-Keto-5-methoxytetralin (0,24 g) schmolz nach dem Umkristallisieren aus Petroläther bei 82—83°.

$\alpha$ -(o-Anisyl)- $\beta$ -[3,4-dihydro-5-methoxynaphthyl-(1)]-äthan (II).

17,4 g frisch destilliertes  $\beta$ -o-Anisyl-äthylbromid wurden in 70 cm<sup>3</sup> absolutem Äther mit 2,44 g Magnesium umgesetzt und dann 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Zu der auf -10° gekühlten Lösung wurden 11,8 g 1-Keto-5-methoxytetralin in 100 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol und 50 cm<sup>3</sup> absolutem Äther gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen und dann 30 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach dem Zersetzen der Reaktionsprodukte mit Eis und Salzsäure wurde der

<sup>1)</sup> Soc. 1939, 787.

neutrale Anteil (21 g) mit wenig Jod oder Kaliumhydrogensulfat 30 Minuten auf 160 bis 180° erhitzt, und anschliessend im Hochvakuum destilliert. Die zwischen 165° und 210° übergehende Fraktion wurde aus Methanol umkrystallisiert. Das Präparat (19 g) vom Smp. 64—65,5° wurde zur Analyse 24 Stunden bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

2,917 mg Subst. gaben 8,728 mg CO<sub>2</sub> und 1,971 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 81,60	H 7,53%
	Gef. „ 81,65	„ 7,56%

Titration mit Phthalmonopersäure in Chloroform. 9,4 mg Substanz in 2,00 cm<sup>3</sup> 0,054-n. Persäure verbrauchten nach 4 Stunden gegenüber einer Blindprobe 1,06 Äquivalente Sauerstoff.

Titration mit Brom. 9,0 mg Substanz in 2 cm<sup>3</sup> Hexan verbrauchten 0,90 cm<sup>3</sup> (2,14 Äquivalente) einer 0,073-n. Bromlösung.

Spaltung mit Pyridinhydrochlorid. 1 g Substanz (II) vom Smp. 64—65,5° wurden mit 3 g Pyridinhydrochlorid 3 Stunden auf 220° erhitzt. Die phenolischen Anteile (970 mg) wurden im Hochvakuum destilliert und chromatographisch gereinigt. Die Eluate (IIa) schmolzen bei 97—99° und gaben bei der Verbrennung ca. 1% zu tiefe C-Werte. Das auf übliche Weise hergestellte Di-p-nitrobenzoat (IIb) schmolz nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Petroläther bei 162—164°. Das Analysenpräparat wurde 6 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

3,641 mg Subst. gaben 9,024 mg CO<sub>2</sub> und 1,359 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>32</sub> H <sub>24</sub> O <sub>8</sub> N <sub>2</sub>	Ber. C 68,08	H 4,29%
	Gef. „ 67,64	„ 4,17%

Hydrierung von α-(o-Anisyl)-β-[3,4-dihydro-5-methoxynaphthyl-(1)]-äthan (II). 1,51 g Substanz wurden in 30 cm<sup>3</sup> Feinsprit in Gegenwart von 500 mg Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator hydriert. Nach 4 Stunden war die für eine Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Das Hydrierungsprodukt (III), 1,53 g eines farblosen Öls, wurde im Luftbad bei 130—160°, 0,2 mm destilliert. Das Destillat war gegen Brom gesättigt.

3,652 mg Subst. gaben 10,85 mg CO<sub>2</sub> und 2,64 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 81,04	H 8,16%
	Gef. „ 81,08	„ 8,09%

Spaltung mit Pyridinhydrochlorid. Die Reaktion wurde mit 1,3 g hydrierter Substanz (III) wie oben beschrieben durchgeführt. Die gereinigten phenolischen Anteile (IIIa) (0,66 g) schmolzen bei 102—103° und gaben bei der Verbrennung ebenfalls um 1% zu tiefe C-Werte. Die Mischprobe mit α-(o-Oxy-phenyl)-β-[3,4-dihydro-5-oxynaphthyl-(1)]-äthan (IVa) vom Smp. 97—99° zeigte eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung. Das aus dem phenolischen Anteil hergestellte Di-p-nitrobenzoat (III b) schmolz bei 117—119°. Das Derivat wurde zur Analyse 12 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,588 mg Subst. gaben 8,891 mg CO<sub>2</sub> und 1,440 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>32</sub> H <sub>28</sub> O <sub>8</sub> N <sub>2</sub>	Ber. C 67,84	H 4,63%
	Gef. „ 67,63	„ 4,49%

Cyclisierung von α-(o-Anisyl)-β-[3,4-dihydro-5-methoxynaphthyl-(1)]-äthan (II) mit Aluminiumchlorid in Schwefelkohlenstoff.

Isolierung von 1,2,9,10,11,18-Hexahydro-4,13-dimethoxychrysen (V), α-(o-Anisyl)-β-[5-methoxynaphthyl-(1)]-äthan (IV) und α-(o-Anisyl)-β-[1,2,3,4-tetrahydro-5-methoxy-naphthyl-(1)]-äthan (III).

2 g Substanz (II) wurden mit 14 g wasserfreiem Aluminiumchlorid in 200 cm<sup>3</sup> Schwefelkohlenstoff 90 Stunden geschüttelt. Die Mischung wurde in viel Wasser gegossen, der Schwefelkohlenstoff abdestilliert und durch Äther ersetzt, und die ätherische Lösung mit 2-n. Natronlauge von den phenolischen Anteilen (90 mg) befreit. Die mit Petroläther eluierbaren Neutralkörper krystallisierten nach mehrmaliger chromatographischer

Fraktionierung teilweise. Das durch Umkrystallisieren aus Essigester gereinigte Präparat (15 mg) schmolz bei 186—188°. Mit einer alkoholischen Lösung von Pikrinsäure wurde kein Pikrat erhalten. Das Hexahydro-dimethoxychrysen (V) wurde zur Analyse im Hochvakuum sublimiert.

3,791 mg Subst.	gaben	11,374 mg CO <sub>2</sub>	und	2,676 mg H <sub>2</sub> O
1,291 mg Subst.	verbrauchten	2,410 cm <sup>3</sup> 0,02-n. Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub>		
C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub>	Ber.	C 81,60	H 7,53	OCH <sub>3</sub> 21,08%
	Gef.	„ 81,88	„ 7,89	„ 19,30%

Die restlichen, öligen, mit Petroläther eluierten Anteile krystallisierten aus Methanol unter Zusatz von wenig Anisol. Die gereinigten Krystalle (0,27 g) schmolzen bei 55—56° und gaben in der Mischprobe mit  $\alpha$ -(o-Anisyl)- $\beta$ -[3,4-dihydro-5-methoxy-naphthyl-(1)]-äthan (II) (Smp. 64—65,5°) eine Erniedrigung der Schmelzpunkte auf 50—53°. Zur Analyse wurde das  $\alpha$ -(o-Anisyl)- $\beta$ -[5-methoxy-naphthyl-(1)]-äthan (IV) im Hochvakuum bei 90—100° sublimiert.

3,749 mg Subst.	gaben	11,289 mg CO <sub>2</sub>	und	2,355 mg H <sub>2</sub> O
3,417 mg Subst.	verbrauchten	6,953 cm <sup>3</sup> 0,02-n. Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub>		
C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub>	Ber.	C 82,16	H 6,90	OCH <sub>3</sub> 21,22%
	Gef.	„ 82,18	„ 7,03	„ 21,04%

Pikrat. Das auf übliche Weise bereitete orangerote Pikrat schmolz bei 143—145° und wurde zur Analyse 24 Stunden bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

3,882 mg Subst.	gaben	8,471 mg CO <sub>2</sub>	und	1,524 mg H <sub>2</sub> O
C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> O <sub>6</sub> N <sub>3</sub>	Ber.	C 59,88	H 4,45%	
	Gef.	„ 59,55	„ 4,39%	

Durch Filtration einer Lösung des Pikrates in Petroläther-Benzol über Aluminiumoxyd wurde das  $\alpha$ -(o-Anisyl)- $\beta$ -[5-methoxynaphthyl-(1)]-äthan (IV) regeneriert.

Aus den Mutterlaugen der Pikrat-Herstellung wurden durch chromatographische Reinigung 45 mg  $\alpha$ -(o-Anisyl)- $\beta$ -[1,2,3,4-tetrahydro-5-methoxynaphthyl-(1)]-äthan (III) isoliert. Das im Hochvakuum destillierte Präparat wurde analysiert.

3,537 mg Subst.	gaben	10,54 mg CO <sub>2</sub>	und	2,54 mg H <sub>2</sub> O
C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>	Ber.	C 81,04	H 8,16%	
	Gef.	„ 81,32	„ 8,04%	

Spaltung des  $\alpha$ -(o-Anisyl)- $\beta$ -[5-methoxynaphthyl-(1)]-äthans (IV) mit Pyridinhydrochlorid. Die wie üblich durchgeführte Reaktion gab aus 320 mg Substanz 300 mg phenolische Anteile, die aus Methanol-Wasser umkrystallisiert wurden. Das zur Analyse im Hochvakuum sublimierte  $\alpha$ -(o-Oxyphenyl)- $\beta$ -[5-oxynaphthyl-(1)]-äthan (IVa) schmolz bei 155—156°.

3,786; 3,658 mg Subst.	gaben	11,367; 10,966 mg CO <sub>2</sub>	und	2,070; 1,995 mg H <sub>2</sub> O
C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>	Ber.	C 81,79	H 6,10%	
	Gef.	„ 81,94; 81,81	„ 6,12; 6,10%	

Dibenzoat (IVb). Die Mischung aus 20 mg Substanz (IVa), 50 mg Benzoylchlorid und 0,5 cm<sup>3</sup> Pyridin wurde 5 Stunden auf 100° erhitzt und dann im Vakuum eingedampft. Der krystallisierte Rückstand wurde aus Benzol-Äther umkrystallisiert. Das Analysenpräparat (Smp. 141°) wurde 12 Stunden bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

3,682 mg Subst.	gaben	10,976 mg CO <sub>2</sub>	und	1,691 mg H <sub>2</sub> O
C <sub>32</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub>	Ber.	C 81,34	H 5,12%	
	Gef.	„ 81,35	„ 5,15%	

Cyclisierung von  $\alpha$ -(o-Anisyl)- $\beta$ -[3,4-dihydro-5-methoxynaphthyl-(1)]-äthan (II) mit Eisessig-Schwefelsäure. 8 g Substanz wurden in 400 cm<sup>3</sup> Eisessig-Schwefelsäure (10:1) gelöst, 1 Stunde auf 100° erwärmt und die Mischung in viel Wasser gegossen. Die Aufarbeitung gab 5,4 g Neutralteile, von denen 2,4 g  $\alpha$ -(o-Anisyl)- $\beta$ -[5-methoxynaphthyl-(1)]-äthan (IV) als Pikrat abgetrennt wurden. Die Mutterlaugen



(3,0 g) bestanden vorwiegend aus  $\alpha$ -(o-Anisyl)- $\beta$ -[1,2,3,4-tetrahydro-5-methoxynaphthyl-(1)]-äthan (III).

Oxydation von  $\alpha$ -(o-Anisyl)- $\beta$ -[3,4-dihydro-5-methoxynaphthyl-(1)]-äthan (II) mit Benzopersäure.

267 cm<sup>3</sup> 0,90-n. Benzopersäure wurden bei -15° in 1 Stunde zu einer Lösung von 35 g Substanz in 600 cm<sup>3</sup> Chloroform zugetropft. Die Mischung wurde 2 Stunden bei -10° und 3 Stunden bei 0° stehen gelassen und nach Zugabe von überschüssigem 1-n. Kaliumjodid mit 0,1-n. Thiosulfat titriert. Es wurden 4 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Thiosulfat verbraucht. Nun wurden nochmals 40 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Thiosulfat zugefügt und dann nacheinander mit 4 Liter 2-n. Soda und 2 Liter 2-n. Natronlauge portionenweise bei 0° ausgeschüttelt. Das neutral gewaschene Oxydationsprodukt (38 g) wurde in 1 Liter Benzol-Petroläther aufgelöst und an 600 g Aluminiumoxyd (Aktivität III) chromatographiert.

Fraktionen	Lösungsmittel	Eluat
1—5	5 Liter Petrol- äther-Benzol 3 : 1	16 g Öle
6—9	3 Liter Petrol- äther-Benzol 1 : 1	6 g Öle neben wenig Krystallen
10—14	4 Liter Benzol	6,7 g Öle neben wenig Krystallen
15—21	4,5 Liter Äther	6,5 g Öle neben wenig Krystallen
22	0,5 Liter Methanol	0,5 g Öl

Oxyd A. Fraktion 2 (5,5 g) wurde zur Analyse im Hochvakuum bei 215° destilliert.

3,906 mg Subst. gaben 11,081 mg CO<sub>2</sub> und 2,500 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 77,39 H 7,15%  
Gef. „ 77,42 „ 7,17%

Oxyd B. Die aus der Fraktion 10 (2,7 g) durch Umkrystallisieren aus Essigester-Petroläther isolierten Krystalle schmolzen bei 87°. Sie wurden zur Analyse 20 Stunden bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

3,791 mg Subst. gaben 10,713 mg CO<sub>2</sub> und 2,399 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 77,39 H 7,15%  
Gef. „ 77,12 „ 7,08%

Oxyd C. Das aus der Fraktion 14 auf gleiche Weise isolierte krystallisierte Präparat schmolz bei 95—96° und gab mit dem Oxyd B vom Smp. 86—87° eine Schmelzpunktserniedrigung auf 70—75°. Das Analysenpräparat wurde 20 Stunden bei 40° getrocknet.

3,804 mg Subst. gaben 10,766 mg CO<sub>2</sub> und 2,411 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 77,39 H 7,15%  
Gef. „ 77,24 „ 7,09%

Aus den 3 Präparaten der Bruttozusammensetzung C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> konnte kein Semi-carbazon dargestellt werden.

Cyclisierung der Oxydationsprodukte mit Eisessig-Bromwasserstoff.

1,2 g des öligen Oxyds A (C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>) wurden mit 30 cm<sup>3</sup> 20-proz. Bromwasserstoff-Eisessig 36 Stunden zum Sieden erhitzt. Zur Aufarbeitung wurden die flüchtigen Anteile im Vakuum abgedampft und der Rückstand in saure (20 mg), phenolische (530 mg) und neutrale Produkte (490 mg) zerlegt. Die chromatographische Aufteilung der Phenole an

Aluminiumoxyd der Aktivität III führte zu zwei krystallisierten Präparaten vom Smp. 166° und 215°. Beide Verbindungen wurden zur Analyse im Hochvakuum sublimiert.

Präparat vom Smp. 166°:

3,764 mg Subst. gaben 10,682 mg CO<sub>2</sub> und 2,083 mg H<sub>2</sub>O

3,389 mg Subst. verbr. 3,272 cm<sup>3</sup> 0,02-n. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 77,53 H 6,16 OCH<sub>3</sub> 10,54%

Gef. „ 77,45 „ 6,19 „ 9,98%

Präparat vom Smp. 215°:

3,740 mg Subst. gaben 10,562 mg CO<sub>2</sub> und 1,946 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 77,12 H 5,75%

Gef. „ 77,07 „ 5,82%

Das Präparat vom Smp. 166° konnte bei der auf übliche Weise durchgeführten Behandlung mit Pyridinhydrochlorid in die Substanz vom Smp. 215° umgewandelt werden.

Aus den Oxyden B und C entstand bei der Cyclisierung unter den angegebenen Bedingungen als einziges krystallisiertes Produkt in grösseren Mengen (ca. 40% des Phenol-Anteils) das bei 158° schmelzende  $\alpha$ -(*o*-Oxyphenyl)- $\beta$ -[5-oxy-naphthyl-(1)]-äthan (IVa).

Cyclisierung mit Eisessig und wässriger Bromwasserstoffsäure.

1,2,10,11-Tetrahydro-4,13-dioxychrysen (VIa) und 1,2,10,11-Tetrahydro-4,13-dimethoxychrysen (VI).

7,9 g eines mit Phthalmonopersäure hergestellten, öligen Oxyds A der Bruttozusammensetzung C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> wurde in 150 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und 150 cm<sup>3</sup> 80-proz. Schwefelsäure zugefügt. Die Mischung erwärmte sich auf 60°. Nach 1 Stunde wurde der Ansatz in 1,5 Liter Wasser gegossen. Aus den Neutralteilen (7,1 g) wurden nach mehrfacher Anwendung der chromatographischen Methode und nach erneuter Cyclisierung 220 mg 1,2,10,11-Tetrahydro-4,13-dimethoxychrysen (VI) vom Smp. 218° als stark glänzende Blättchen isoliert. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum sublimiert.

3,677 mg Subst. gaben 11,079 mg CO<sub>2</sub> und 2,295 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 82,16 H 6,90%

Gef. „ 82,23 „ 6,99%

Beim Erhitzen mit Pyridinhydrochlorid (3 Stunden 230—240°) oder mit Methylmagnesiumjodid (auf 180° bis zum Aufhören der Gasentwicklung) wurde das 1,2,10,11-Tetrahydro-4,13-dimethoxychrysen (VI) in guter Ausbeute in das bei 275° unter Zersetzung schmelzende 1,2,10,11-Tetrahydro-4,13-dioxychrysen (VIa) übergeführt. Das Analysenpräparat wurde 5 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

3,790 mg Subst. gaben 11,370 mg CO<sub>2</sub> und 2,073 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 81,79 H 6,10%

Gef. „ 81,87 „ 6,12%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von den Herren *W. Manser* und *W. Ingold* ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der  
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.