

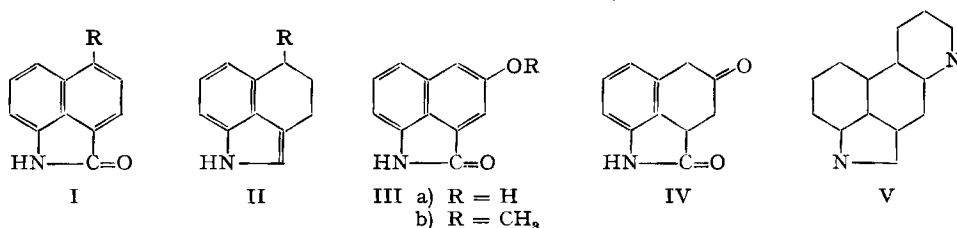
## 186. Herstellung und Eigenschaften von 2a, 3, 4, 5-Tetrahydronaphtostyryl-Derivaten. Benz[cd]indol-Reihe

6. Mitteilung<sup>1)</sup>

von C. A. Grob, H. Kappeler und W. Meier

(13. VII. 61)

In der zweiten Mitteilung dieser Reihe<sup>2)</sup> wurden Versuche zur metallischen Reduktion von 5-Hydroxy- bzw. 5-Methoxy-naphtostyryl (I, R = OH bzw. OCH<sub>3</sub>) zu entsprechenden 1,3,4,5-Tetrahydrobenz[cd]indol-Derivaten II beschrieben. Mit Natrium sowohl in flüssigem Ammoniak als auch in siedendem Butanol wurde die Sauerstoff-Funktion in 5-Stellung eliminiert und im ersten Fall Naphtostyryl (I, R = H), im zweiten Fall 1,3,4,5-Tetrahydrobenz[cd]indol (II, R = H) erhalten.



In der Folge sind Reduktionsversuche mit Naphtostyryl (I, R = H), sowie mit 4-Methoxynaphtostyryl (III b), bei welchem weniger mit einer reduktiven Eliminierung der Sauerstoff-Funktion gerechnet werden musste<sup>2)</sup>, unternommen worden. Im Falle des Methyläthers III b wurde die selektive Reduktion des Benz[cd]-Ringes unter Bildung von 4-Keto-2a,3,4,5-tetrahydronaphtostyryl (IV), ein aussichtsreich erscheinendes Zwischenprodukt zur Synthese von Verbindungen mit Ergolin-Gerüst (V), angestrebt. Diese Reduktionen gelingen mit Natriumamalgam, wie im folgenden gezeigt wird<sup>3)</sup>.

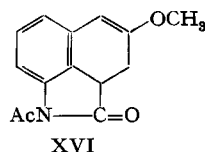
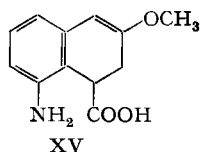
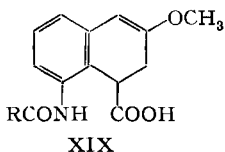
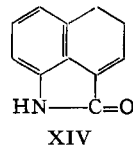
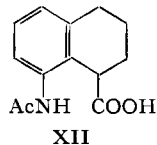
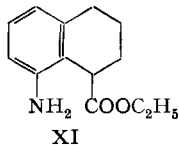
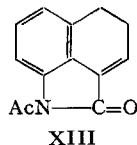
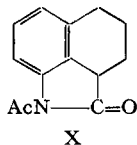
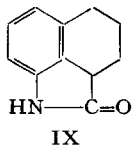
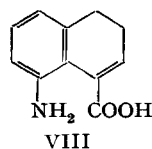
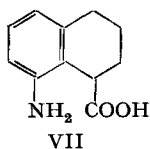
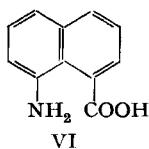
Die Reduktion des Naphtostyryls (I, R = H) selbst, bzw. des Natriumsalzes der zugehörigen 8-Amino-1-naphtoesäure (VI), mit Natriumamalgam in wässrigem Natriumhydroxyd ist bereits von SCHROETER & RÖSSLER<sup>4)</sup> untersucht worden. Diese Autoren erhielten eine Aminosäure vom Smp. 161°, welche als 8-Amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtoesäure (VII) formuliert wurde. Da wir das Lactam IX dieser Aminosäure für weitere Untersuchungen benötigten, wurde die Reduktion des Naphtostyryls wiederholt. Die dabei erhaltene Tetrahydrosäure C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N schmolz bei 126°, wurde aber von einer Dihydrosäure C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>N vom Smp. 167° begleitet. Letztere ging bei der Hydrierung in die Tetrahydrosäure vom Smp. 126° über, welche somit als 8-Amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtoesäure (VII) zu formulieren ist.

<sup>1)</sup> 5. Mitteilung: C. A. GROB & B. HOFER, *Helv.* **36**, 847 (1953).

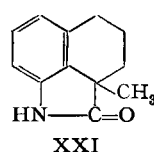
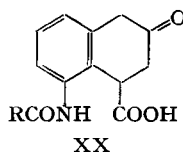
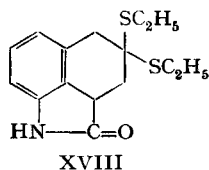
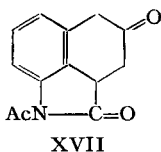
<sup>2)</sup> C. A. GROB & H. J. U. SCHMID, *Helv.* **33**, 1955 (1950).

<sup>3)</sup> Vgl. Schweiz. Prioritätsanmeldung vom 31. 12. 1954.

<sup>4)</sup> G. SCHROETER & H. RÖSSLER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **35**, 4218 (1902).



a) R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>    b) R = CH<sub>3</sub>



a) R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
b) R = CH<sub>3</sub>

Bei der von obigen Autoren isolierten Säure vom Smp. 161° dürfte es sich um die obige Dihydrosäure gehandelt haben, welche wir in Analogie zum Reduktionsprodukt der Naphtoesäure<sup>5)</sup> als konjugierte 8-Amino-3,4-dihydronaphtoesäure (VIII) formulieren. Es zeigte sich nun, dass mit einem grossen Überschuss des Reduktionsmittels die Tetrahydrosäure VII in Ausbeuten bis zu 85% entsteht, während mit weniger Natriumamalgam die Dihydrosäure überwiegt<sup>6)</sup>.

Wird eine Lösung der Tetrahydrosäure VII auf ein pH von 3 bis 4 eingestellt, so scheidet sich nach kurzem Erwärmen das Tetrahydronaphtostyryl IX in kristalliner Form ab<sup>7)</sup><sup>8)</sup>. Dieses kann auch durch säurekatalysierte Äthanolyse des N-

<sup>5)</sup> A. BAEYER & R. SCHÖDER, Liebigs Ann. 266, 176 (1891).

<sup>6)</sup> Vgl. experimenteller Teil.

<sup>7)</sup> Das 2a, 3, 4, 5-Tetrahydronaphtostyryl (IX) wird erstmals in Patentschriften als Hydrierungsprodukt von Naphtostyryl mit Smp. 157° erwähnt: vgl. BEILSTEIN, Bd. 21, zweites Ergänzungswerk, S. 266.

<sup>8)</sup> Es ist auffällig, dass Naphtostyryl bei gewöhnlicher Temperatur durch Lactamisierung von 8-Aminonaphtoesäure VI entsteht und durch Alkali bedeutend schwerer hydrolysiert wird als IX, was auf den gespannteren Lactamring im Tetrahydroderivat IX hinweist.

Acetyllactams X, welches bei der Einwirkung von Acetanhydrid auf die Tetrahydro-säure VII entsteht, erhalten werden.

Bei längerer Behandlung des N-Acetyllactams X mit Chlorwasserstoff in Äthanol entsteht das Hydrochlorid des Aminoesters XI. Es ist bemerkenswert, dass bei der Einwirkung von einem Moläquivalent Natriumhydroxyd auf das N-Acetyllactam X die Lactambindung selektiv unter Bildung der N-Acetylaminosäure XII gespalten wird. Mit Natriumäthylat in Äthanol findet ebenfalls Ringaufspaltung statt, wobei der Äthylester von XII entsteht. Die Acetylaminosäure XII geht beim Erhitzen mit Acetanhydrid wieder in das N-Acetyllactam X über.

Im Gegensatz zur Tetrahydro-säure VII und ihren Derivaten ist die Dihydro-säure VIII relativ unbeständig, indem besonders in Lösung Dehydrierung und Ringschluss zu Naphlostyryl (I, R = H) eintritt. Diesem Umstand ist es zuzuschreiben, dass nie reines 4,5-Dihydronaphlostyryl (XIV) isoliert werden konnte. Durch Erwärmen mit Acetanhydrid geht die Dihydro-säure VIII aber in das beständige N-Acetyl-dihydro-lactam XIII über, welches durch Hydrierung das N-Acetyl-tetrahydro-lactam X liefert.

Das für die Herstellung des 4-Keto-tetrahydronaphlostyryls (IV) benötigte 4-Hydroxynaphlostyryl (IIIa) ist bereits in der älteren Patentliteratur erwähnt<sup>9)</sup> und ist neuerdings wieder von STOLL & RUTSCHMANN<sup>10)</sup> beschrieben worden. Nachdem aber die Reduktion dieser Verbindung mit Natriumamalgam in siedender 12-proz. Natronlauge nicht gelang, wurde für die folgenden Versuche der entsprechende Methyläther IIIb<sup>10)</sup> verwendet.

4-Methoxynaphlostyryl (IIIb) lieferte nun bei der Reduktion mit 2,5- bis 10-proz. Natriumamalgam in verdünnter Natronlauge in guter Ausbeute das Natriumsalz der 3-Methoxy-8-amino-1,2-dihydronaphthoesäure (XV), aus welchem die freie Säure XV in kristalliner Form erhalten werden kann. Die Reduktion verläuft weniger einheitlich mit Natrium in siedendem Äthanol, indem neben dem Salz von XV noch Ausgangsmaterial und ein indol-ähnlich riechendes, neutrales Öl erhalten wird.

Beim Erhitzen der Aminosäure XV mit Acetanhydrid entsteht in guter Ausbeute das entsprechende N-Acetyllactam XVI, welches mit verdünnter Salzsäure rasch zum N-Acetyl-ketolactam XVII hydrolysiert wird. Diese leichte Hydrolyse zum Keton und die längerwellige und intensivere UV.-Absorption, verglichen mit X und XVII, weisen auf die konjugierte Enoläther-Struktur XVI des Dihydroproduktes und damit auch von XV hin. Doch lässt sich die  $\Delta^{2,3}$ -Lage der Doppelbindung nicht ausschliessen.

Wird die Behandlung des N-Acetyl-ketolactams XVII mit Säure verlängert, so erfolgt, wie beim unsubstituierten N-Acetyl-ketolactam X, Hydrolyse der Acetylgruppe unter Bildung des gewünschten 4-Ketolactams IV. Diese Verbindung kann aber auch direkt und in ausgezeichneter Ausbeute aus dem Natriumsalz der Dihydro-säure XV erhalten werden, wenn dessen wässrige Lösung auf pH 3,6 bis 3,9 gebracht und kurz erwärmt wird. Durch Reduktion des entsprechenden Thioketals XVIII mit Nickel wird das oben erwähnte Tetrahydronaphlostyryl IX gebildet.

<sup>9)</sup> Die Herstellung aus 8-Cyanonaphthalin-1,6-disulfosäure ist im Schweizer Patent Nr. 128898 beschrieben, vgl. Chem. Zbl. 1929, I, 2695.

<sup>10)</sup> A. STOLL & J. RUTSCHMANN, Helv. 34, 382, 391 (1951). In Abänderung dieser Vorschrift wurde zur Methylierung Dimethylsulfat an Stelle von Diazomethan verwendet.

Das Ketolactam IV geht durch Dehydrierung sehr leicht in 4-Hydroxynaphtostyryl (IIIa) über. Deshalb ist es auch nach öfterem Umkristallisieren schwach gelb gefärbt. Als Oxindolderivat ist das Ketolactam IV in 2N Natronlauge löslich, doch nimmt die Lösung an der Luft die für  $\beta$ -Tetralone charakteristische Violettfärbung an. Schliesslich kann das Natriumsalz der Dihydrosäure XV mit Benzoylchlorid oder Acetanhydrid in Natronlauge in die N-Acylsäure XIXa bzw. XIXb, und durch anschliessende saure Hydrolyse in die N-Acyl-ketosäure XXa bzw. XXb übergeführt werden. Mit Diazomethan geht die N-Acetyl-ketosäure XXb in den entsprechenden Methylester über, der auch durch Methylierung und Hydrolyse des Enoläthers XIXb entsteht.



UV-Absorptionsspektren in Äthanol  
 ——— 2a-Methyl-tetrahydronaphtostyryl (XXI,  $\lambda_{max}$  212, 253  $\mu$  ( $\log \epsilon = 4,37$  bzw. 3,88)).  
 - - - - - Tetrahydronaphtostyryl (IX),  $\lambda_{max}$  213, 255  $\mu$  ( $\log \epsilon = 4,28$  bzw. 3,85).  
 - · - · - Oxindol.

Das UV.-Spektrum des Ketolactams IV ist praktisch identisch mit jenem des Lactames IX (Figur), so dass die Ketogruppe in 4-Stellung nicht merklich enolisiert sein kann. Da ferner sowohl IV als auch IX gleich absorbieren wie das nicht enolisierbare 2a-Methyl-2a,3,4,5-tetrahydronaphtostyryl<sup>11)</sup> (XXI) (Figur), liegen beide Verbindungen, wie das Oxindol selbst<sup>12)</sup>, in der angegebenen Amidform vor.

Wir danken der HACO AG. Gümliigen, Bern, für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil

Die Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert; Fehlergrenze  $\pm 1^\circ$ .

Reduktion von Naphtostyryl mit Natriumamalgam. – Gemisch von VII und VIII. In die auf  $130^\circ$  erwärmte Lösung von 12 g Naphtostyryl (I)<sup>13)</sup> und 180 ml 12-proz. Natronlauge wurden im

<sup>11)</sup> Diese Verbindung wurde von Herrn Dr. H. U. DAENIKER, CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, hergestellt, dem wir für die Überlassung einer Substanzprobe bestens danken.

<sup>12)</sup> Mme RAMART-LUCAS & Mlle BIGUARD, Bull. Soc. chim. France [5], 2, 1383 (1935).

<sup>13)</sup> Naphtostyryl wurde nach der neueren Vorschrift von M. SCALERA, W. B. HARDY & J. J. LEAVITT, US-Pat. 2628964, Chem. Abstr. 48, 1442 (1954), hergestellt.

Laufe von 3 Std. unter Rühren portionenweise 290 g zerkleinertes 5-proz. Natriumamalgam eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde dann weitere 5 Std. unter Rückfluss gekocht und noch heiss vom Rückstand abgegossen. Beim Erkalten schied sich ein dichter Kristallbrei aus, welcher nach Abkühlen auf 5° abgenutscht wurde. Die Kristalle wurden in 100 ml Wasser aufgenommen und die Lösung durch Zusatz von Eisessig auf pH 5–6 gebracht. Nach 3stdg. Stehen bei 0° hatten sich 3,8 g *Tetrahydrosäure VII* vom Smp. 123–125° abgeschieden. Aus Alkohol Smp. 126–126,5°.

$C_{11}H_{13}O_2N$  Ber. C 69,09 H 6,85 N 7,33% Gef. C 69,30 H 6,88 N 7,40%

Die nach Abtrennung der Kristalle verbliebene essigsäure Mutterlauge wurde mit Essigester extrahiert. Der Extrakt hinterliess beim Eindampfen ein braungefärbtes Öl, aus welchem nach Versetzen mit wenig Benzol 2 g *Dihydrosäure VIII*, Smp. 148–158°, ausfielen. Aus Alkohol Smp. 166–167°.

$C_{11}H_{11}O_2N$  Ber. C 69,82 H 5,86 N 7,40% Gef. C 69,91 H 5,93 N 7,44%

Durch Einengen der Mutterlauge wurden weitere 0,5 g *Tetrahydrosäure VII* und 0,2 g *Dihydrosäure VIII* isoliert.

*8-Amino-1, 2, 3, 4-Tetrahydronaphtoesäure (VII)*. In einem mit Rührer und Gaseinleitungsrohr versehenen Dreihalskolben wurden 6,0 g Naphtostyryl in 120 ml heisser 2N Natronlauge gelöst. Unter kräftigem Rühren wurden in einer Stickstoffatmosphäre bei 150–160° Badtemperatur 100 g 10-proz. Natriumamalgam<sup>14)</sup> im Verlauf von ca. 8 Std. eingetragen und anschliessend noch weitere 16 Std. gerührt. Die noch heisse alkalische Lösung wurde vom fast vollständig verbrauchten Natriumamalgam abgesogen, worauf das Natriumsalz der *Tetrahydrosäure VII* über Nacht bei 0° auskristallisierte. Dieses wurde abfiltriert, in ca. 100 ml Wasser gelöst, von allfälligen Verunreinigungen abfiltriert und die Lösung mit Eisessig angesäuert. Nach Stehen bei 0° wurden jeweils 80–85% der Säure VII, Smp. 126–126,5°, erhalten.

*8-Amino-3, 4-Dihydronaphtoesäure (VIII)*. Die auf 140° erwärmte Lösung von 8 g Naphtostyryl und 120 ml 12-proz. Natronlauge wurde während 6 Std. unter Rühren portionenweise mit 500 g zerkleinertem 2-proz. Natriumamalgam versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 2 Std. unter Rückfluss gekocht und heiss vom Metallrückstand abgegossen. Der nach Abkühlen der Lösung auf 5° ausgefallene Kristallbrei wurde abgenutscht, in 60 ml Wasser aufgenommen und durch Zugabe von Eisessig angesäuert. Nach 2stdg. Stehen bei 0° hatten sich 3,2 g rötlich gefärbte Kristalle vom Smp. 145–155° abgeschieden. Aus Alkohol Smp. 166–167°. Durch Extraktion der Mutterlauge mit Essigester und Einengen des Extraktes konnten weitere 1,5 g verunreinigte *Dihydrosäure* isoliert werden. Nach mehrmaliger Kristallisation aus Äthanol, Smp. 163–164°.

*Hydrierung der Dihydrosäure VIII zur Tetrahydrosäure VII*. Eine Lösung von 100 mg *Dihydrosäure VIII* in 4 ml Eisessig wurde über 20 mg Platinoxid hydriert. Der nach Filtration und Einengen im Vakuum erhaltene Rückstand lieferte nach Kristallisation aus Alkohol 85 mg VII, Smp. 126–126,5°, welche mit authentischem Material keine Smp.-Depression ergaben.

*2a, 3, 4, 5-Tetrahydronaphtostyryl (IX)*. – a) *Aus VII*. Eine Lösung von 1,91 g *Tetrahydrosäure VII* in 12,5 ml 1N Salzsäure und 5 ml Wasser wurde unter Zusatz von 500 mg Natriumacetat 40 Min. auf 75° erwärmt. Nach dem Abkühlen filtrierte man vom ausgeschiedenen Kristallbrei ab, wusch mit 10 ml Wasser und trocknete (0,8 g IX, Smp. 158–159°). Die mit der Waschlösung vereinigte Mutterlauge schied nach weiterem 1stdg. Erhitzen auf 75° weitere 0,67 g IX aus. Die vereinigten Fraktionen, 1,47 g (85%) kristallisierten aus Äthylacetat in Form gelber Rhomben, Smp. 159–160°. Nach Sublimation bei 100° und 0,005 Torr farblose Kristalle, Smp. 159–160°<sup>7)</sup>. IR.-Spektrum in Methylchlorid: 2,93  $\mu$  (N–H); 5,80  $\mu$  (Lactam).

$C_{11}H_{11}ON$  Ber. C 76,27 H 6,40 N 8,09% Gef. C 76,31 H 6,43 N 8,06%

Das Lactam IX wird am besten direkt aus dem Natriumsalz von VII erhalten, wenn dieses in Wasser gelöst und nach Zusatz von konz. HCl beim pH 3,5 bis 4 während 2 Std. auf dem Dampfbad erhitzt wird.

b) *Aus X*. Die Lösung von 2,3 g N-Acetylverbindung X in 35 ml abs. Äthanol wurde nach Zusatz von 0,1 ml einer 40-proz. äthanolischen Salzsäurelösung 80 Min. unter Rückfluss gekocht. Der nach Eindampfen verbliebene Rückstand wurde in Essigester aufgenommen, mit Natrium-

<sup>14)</sup> 10-proz. Natriumamalgam erhält man durch Umsetzung von 10 g unter Mineralöl geschmolzenem Natrium mit 90 g Quecksilber.

hydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand ergab nach Kristallisation aus wenig Essigester 1,15 g IX vom Smp. 158–159°. Durch Einengen der Mutterlauge konnten weitere 0,18 g IX erhalten werden.

*N-Acetyl-2a,3,4,5-tetrahydronaphtostyryl (X)*. – a) *Aus VII*. 1 g Tetrahydrosäure VII und 100 mg wasserfreies Natriumacetat wurden mit 5 ml Acetanhydrid während 5 Min. auf 60° erwärmt und das Reaktionsgemisch anschliessend im Vakuum eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde in Essigester aufgenommen, die Lösung mit wässrigem Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Kristallisation des Rückstandes aus wenig Aceton lieferte 1,01 g (90%) X, Smp. 105–107°. Aus Aceton Smp. 106–107°.

$C_{13}H_{19}O_2N$  Ber. C 72,54 H 6,09 N 6,51% Gef. C 72,65 H 6,14 N 6,56%

Bei grösseren Ansätzen erfolgt die Acetylierung mit Acetanhydrid allein unter Selbst-erwärmung.

b) *Aus XII*. Ein Gemisch von 420 mg N-Acetyl-tetrahydrosäure XII und 6 ml Acetanhydrid wurde 20 Min. auf 90° erwärmt. Der nach Eindampfen im Vakuum erhaltene kristalline Rückstand ergab aus wenig Alkohol 330 mg X, Smp. 105–106°. Einengen der Mutterlauge lieferte weitere 45 mg X. Aus Aceton Smp. 106–107°.

*8-Amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtoesäure-äthylester (XI)*. Die Lösung von 430 mg N-Acetyl-lactam X in 20 ml 20-proz. äthanolischer Salzsäure wurde 90 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Einengen verblieben 480 mg (94%) des *Hydrochlorides* von XI, welche nach Waschen mit Äther bei 146–147° schmolzen. Der freie Ester, welcher sich aus der wässrigen Lösung des Hydrochlorides nach Zugabe von verd. Sodalösung ölig abscheidet, wurde in Äther aufgenommen und mit ätherischer Pikrinsäurelösung versetzt. Das *Pikrat* schmolz nach Umlösen aus Äthanol bei 151,5–152°.

$C_{19}H_{20}O_9N_4$  Ber. C 50,89 H 4,50 N 12,50% Gef. C 50,99 H 4,54 N 12,34%

*8-Acetylamino-1,2,3,4-tetrahydronaphtoesäure (XII)*. Die Lösung von 215 mg Acetyllactam X in 3 ml Methanol und 1 ml 1N Natronlauge wurde 30 Min. auf 65° erwärmt und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 5 ml Wasser aufgenommen, die Lösung mit verd. Schwefelsäure angesäuert, mit Essigester extrahiert und der Extrakt nach dem Trocknen über Natriumsulfat eingedampft. Der ölige Rückstand lieferte nach Zugabe von wenig Äther 160 mg (64%) farblose Kristalle vom Smp. 181–182°. Aus Essigester, Smp. 182–182,5°.

$C_{13}H_{15}O_3N$  Ber. C 66,93 H 6,48 N 6,01% Gef. C 66,69 H 6,21 N 6,19%

Die Verbindung XII kann auch durch direkte Acetylierung einer Lösung der Aminosäure VII in verd. Natronlauge mit Acetanhydrid gewonnen werden.

*Äthylester von XII*. Die Lösung von 110 mg N-Acetyllactam X in 1,8 ml abs. Äthanol, enthaltend 11,8 mg Natrium, wurde 2 Std. bei 20° belassen und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit 5 ml Wasser verdünnt, mit Äther extrahiert und der ätherische Extrakt nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen über Natriumsulfat eingedampft. Der ölige Rückstand kristallisierte aus Benzol, Smp. 103°.

$C_{18}H_{19}O_3N$  Ber. C 68,94 H 7,33 N 5,36% Gef. C 68,99 H 7,05 N 5,53%

*N-Acetyl-4,5-dihydronaphtostyryl (XIII)*. – Die Lösung von 330 mg Dihydrosäure VIII und 8 ml Acetanhydrid wurde während 10 Min. auf 80° erwärmt und im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in Äther aufgenommen, diese Lösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung, dann mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand lieferte nach Zugabe von wenig Alkohol 340 mg (93%) Kristalle vom Smp. 87–88°. Aus Äthanol Smp. 88,5–89°.

$C_{13}H_{11}O_2N$  Ber. C 73,22 H 5,20 N 6,57% Gef. C 73,20 H 5,25 N 6,60%

*Hydrierung zu X*. Die Lösung von 430 mg der obigen Verbindung XIII in 8 ml Eisessig wurde über 50 mg Platinoxid hydriert. Übliche Aufarbeitung lieferte nach Umlösen aus wenig Äthanol 340 mg N-Acetyl-2a,3,4,5-Tetrahydronaphtostyryl (X), Smp. 106–107°, welches mit authentischem X keine Smp.-Depression ergab.

*4-Methoxynaphtostyryl (IIIb)*. 20 g 4-Hydroxynaphtostyryl (IIIa)<sup>9)</sup><sup>10)</sup> wurden in 55 ml 2N Natriumhydroxyd gelöst und mit 55 ml Wasser verdünnt<sup>15)</sup>. Unter kräftigem Rühren und Küh-

<sup>15)</sup> Das 4-Hydroxynaphtostyryl löst sich nicht in der entsprechenden Menge 1N Natronlauge.

len auf ca. 15° liess man 12 g frisch destilliertes Dimethylsulfat zutropfen. Nach kurzer Zeit schied sich der Methyläther als feiner, immer dichter werdender Niederschlag aus. Man rührte das stets alkalisch reagierende Reaktionsgemisch total 2 Std. bei 20°. Nach dem Abnutzen und Waschen mit 2N NaOH und Wasser und Trocknen bei 80° im Vakuum wurden 20 g (90%) gelbes 4-Methoxy-naphthostyryl (IIIb), Smp. 176°, erhalten. Aus Methanol Smp. 185° (Lit. Smp. 188–189°<sup>10</sup>).

$C_{12}H_9O_2N$  Ber. C 72,35 H 4,55 N 7,03% Gef. C 72,39 H 4,47 N 7,12%

*Natriumsalz der 8-Amino-4-methoxy-1,2-dihydronaphthoesäure (XV)*. In einem mit Kühler, Rührer und Gaseinleitungsrohr versehenen 500-ml-Kolben wurden in einer Stickstoffatmosphäre 15 g IIIb in 300 ml heisser 2N Natronlauge gelöst. Unter kräftigem Rühren gab man zur heissen alkalischen Lösung auf einmal 340 g 2,5-proz. Natriumamalgam<sup>16</sup>) (100-proz. Überschuss) und rührte 150 Min. bei 140–145°. Die noch heisse Lösung wurde unter Stickstoff vom Quecksilber und vom nicht umgesetzten Natriumamalgam abgesogen und über Nacht bei 5° stehengelassen, wobei sich das Natriumsalz von XV als weisse, filzige Kristallmasse ausschied (bei Luftzutritt verfärbte sich die Lösung sofort dunkelrot). Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit wenig eiskalter 2N Natronlauge gewaschen und bei 70° im Vakuum getrocknet, wobei 21,2 g (90%) Natriumsalz XV, das noch 25% Kristallwasser enthält, erhalten wurden.

*N-Acetyl-4-methoxy-2a,3-dihydronaphthostyryl (XVI)*. 10 g des obigen Natriumsalzes von XV wurden in 75 ml Wasser gelöst, unter Kühlung mit 3 ml Eisessig versetzt und die abgeschiedene Aminosäure abfiltriert. Nach dem Trocknen im Hochvakuum über Phosphorperoxyd erhielt man 6,3 g Aminosäure XV (93%). Diese Säure erwärmte man unter Stickstoff mit 60 ml Acetanhydrid während 15 Min. auf 90°. Dann wurde vollständig eingedampft und eine kleine Probe des Rückstandes zur Analyse aus Äther kristallisiert: Smp. 122–124°.

$C_{14}H_{13}O_3N$  Ber. C 69,12 H 5,39 N 5,76% Gef. C 69,31 H 5,33 N 5,90%

*N-Acetyl-4-keto-2a,3,4,5-tetrahydronaphthostyryl (XVII)*. Obigen Rückstand XVI löste man in 45 ml warmem Aceton und versetzte die wieder auf 20° abgekühlte Lösung mit 1 ml 2N Salzsäure. Nach ca. 10 Min. begann die Abscheidung von XVII in Form von derben Kristallen. Diese wurden nach 30 Min. abfiltriert, mit Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet: 4,7 g, Smp. 175–176°. Die Mutterlauge wurde mit 0,3 g Natriumacetat gepuffert und eingeengt. Dabei schieden sich nochmals 2,1 g XVII, Smp. 172–174°, ab. Die Gesamtausbeute beträgt somit 6,8 g (76%). Aus Aceton Smp. 176–178°.

$C_{13}H_{11}O_3N$  Ber. C 68,11 H 4,84 N 6,11% Gef. C 68,04 H 4,64 N 6,16%

*4-Keto-2a,3,4,5-tetrahydronaphthostyryl (IV)*. – a) Aus dem Natriumsalz XV. 5 g des 75-proz. Natriumsalzes XV löste man in 100 ml Wasser, filtrierte und stellte das pH mit konz. Salzsäure auf 3,5–4 ein. Anschliessend erhitzte man ca. 50 Min. auf 90°. Nach 20 Min. begann die Abscheidung von IV, die nach 60 Min. beendet war. Die wässrige Lösung reagierte nun stark kongosauer. Die Ausbeute an IV betrug 2,65 g (90%). Aus Äthanol Smp. 220–225°; bei 180° tritt eine Formänderung ein und oberhalb 230° Dehydrierung zu 4-Hydroxynaphthostyryl, Smp. 290°. IR-Spektrum in KBr: 3,15  $\mu$  (N–H assoz.); 5,78  $\mu$  (Lactam C=O); 5,86  $\mu$  (Keton).

$C_{11}H_{10}O_2N$  Ber. C 70,58 H 4,85 N 7,48% Gef. C 70,66 H 4,93 N 7,54%

b) Aus XVII. 100 mg XVII wurden in 4 ml Methanol gelöst, mit 3 ml 2N Salzsäure versetzt, 10 Min. auf dem Dampfbad erhitzt und anschliessend mit Wasser verdünnt. Die wässrige Lösung wurde mit Äther extrahiert und die Ätherlösung mit verd. Salzsäure, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen. Nach dem Eindampfen der Ätherlösung wurden 50 mg Ketolactam IV erhalten. Aus Äthanol Smp. 225°, mit und ohne authentisches IV.

*8-Benzoylamino-3-keto-1,2,3,4-tetrahydronaphthoesäure (XXa)*. 720 mg des 75-proz. Natriumsalzes XV wurden in 9 ml 1N Natronlauge und 6 ml Wasser gelöst und während 1 Std. mit einer ätherischen Lösung von 510 mg Benzoylchlorid geschüttelt. Die noch alkalische Reaktionslösung stellte man mit 1N Salzsäure kongosauer und filtrierte den ausfallenden Enoläther XIXa ab. Dieser wog nach dem Waschen mit eiskaltem Wasser und Trocknen bei 50° im Vakuum 600 mg. Den Enoläther nahm man in 10 ml heissem 80-proz. Äthanol auf, stellte die Lösung mit 1 Tropfen konz. Salzsäure kongosauer und belies sie 20 Min. bei 90°. Die dunkelgefärbte Lösung verdünnte man mit 5 ml Wasser und liess sie über Nacht bei 0° stehen. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden

<sup>16</sup>) Die Reduktion wurde auch mit 10-proz. Natriumamalgam durchgeführt. Die Reaktionszeit beträgt bei gleicher Ausbeute in diesem Falle 5–6 Std.

filtriert, mit wenig eiskaltem wässrigem Äthanol gewaschen und im Vakuum über Phosphor-pentoxyd getrocknet. 220 mg XXa, Smp. 225–230°. Aus der Mutterlauge wurden weitere 200 mg verunreinigtes Material gewonnen. Analysenpräparat aus Äthanol: Smp. 231–232°.

$C_{18}H_{15}O_4N$  Ber. C 69,89 H 4,89 N 4,35% Gef. C 69,73 H 4,99 N 4,77%

*8-Acetylamino-3-keto-1,2,3,4-tetrahydronaphthoesäure (XXb)*. Die Lösung von 600 mg des Natriumsalzes XV in 8 ml 2N wässriger Natriumcarbonat-Lösung versetzte man unter kräftigem Schütteln mit 0,5 ml Acetanhydrid, wobei sich die Reaktionslösung leicht erwärmte. Man liess noch 30 Min. reagieren, säuerte mit 2N Salzsäure an und erhielt nach üblicher Aufarbeitung 380 mg (79%) des *Enoläthers XIXb*, Smp. 215–217°. Nach Sublimation bei 100° im Hochvakuum, Smp. 218–220°.

$C_{14}H_{15}O_4N$  Ber. C 64,36 H 5,79 N 5,36% Gef. C 64,35 H 5,80 N 5,26%

Beim Kristallisieren aus wasserhaltigen Lösungsmitteln tritt bereits Hydrolyse zum Keton XXb ein.

380 mg des obigen Enoläthers XIXb wurden in 10 ml Wasser unter Stickstoff auf 80° erwärmt. Nach 20–30 Min. war alle Substanz gelöst. Man belies noch 10 Min. bei 80° und dampfte das Wasser bei 50° im Vakuum ab. Nach dem Trocknen des Rückstandes im Hochvakuum über Phosphor-pentoxyd wog dieser 316 mg (90%). Durch Anreiben mit Äther wurden Kristalle von XXb erhalten, welche nach 4maligem Umkristallisieren aus Essigester bei 189° schmolzen.

$C_{13}H_{18}O_4N$  Ber. C 63,15 H 5,30 N 5,67% Gef. C 63,22 H 5,48 N 5,73%

*Äthylthiokeetal XVIII des 4-Keto-2a,3,4,5-tetrahydronaphthostyryls (IV)*. Eine unter Eiskühlung bereitete Suspension von 4 g IV, 25 ml Eisessig, 0,3 ml konz. Salzsäure und 8 g Äthylmercaptan wurde 60 Std. bei 0° stehengelassen. Der ausfallende Kristallbrei wurde abfiltriert, mit wenig Alkohol und mit Äther gewaschen und getrocknet; 3,4 g XVIII, Smp. 162–165°. Aus der Mutterlauge wurden nach dem Einengen weitere 2,1 g XVIII vom Smp. 160–163° erhalten, Ausbeute somit 89%. Aus Essigester Smp. 176–176,5°.

$C_{15}H_{19}ONS_2$  Ber. C 61,39 H 6,53 N 4,77 S 21,85%  
Gef. „ 61,41 „ 6,55 „ 4,73 „ 21,77%

*IX aus XVIII*. Zu einer Suspension von RANEY-Nickel aus 80 g Legierung in 250 ml abs. Äthanol wurde unter Rühren die Lösung von 5,58 g des Thioketals XVIII in 150 ml abs. Äthanol im Laufe von 5 Min. gegeben. Nach Rühren während 15 Min. bei 20° und 30 Min. bei 60° wurde filtriert und im Vakuum eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde in 20 ml Chloroform aufgenommen, die Lösung über 8 g Aluminiumoxyd filtriert und eingedampft. Durch Kristallisation aus 15 ml Essigester wurden 2,28 g (69%) IX vom Smp. 159–160° erhalten, welche mit authentischem IX keine Smp.-Depression ergaben.

*Methylester der 3-Keto-8-acetamido-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthoesäure*. – a) *Aus XXb*. 500 mg der Säure XXb in 10 ml Methanol wurden mit 4,6 ml 0,5N ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der rohe Methylester in Essigester aufgenommen und die Lösung mit verd.  $KHCO_3$ -Lösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus Aceton-Äther 480 mg, Smp. 151–152° und 159–160° (Doppel-Smp.).

$C_{14}H_{15}O_4N$  Ber. C 64,38 H 5,79 N 5,36% Gef. C 64,16 H 5,92 N 5,38%

*2,4-Dinitrophenylhydrazon*: aus viel Methanol, Smp. 211°.

$C_{20}H_{19}O_7N_5$  Ber. C 54,42 H 4,52% Gef. C 54,57 H 4,34%

b) *Aus XIXb*. Die Suspension von 9,2 g der Enoläthersäure XIXb in 130 ml Methanol wurde bis zur bleibenden Gelbfärbung mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach kurzer Zeit schied sich der Methylester in Nadeln aus. Nach Stehen bei 0° während 30 Min. wurden die Kristalle abfiltriert, die Mutterlauge eingengt und mit Äther versetzt. Dabei schied sich eine weitere Fraktion des *Methylesters* aus; total 8,6 g (78%) vom Smp. 182–184°.

8,6 g des Methylesters von XIXb wurden in 175 ml heissem Aceton gelöst und zur abgekühlten Lösung 0,8 ml 2N Salzsäure (Lösung kongosauer) zugegeben. Im Laufe von 1 Std. hatte sich ein Teil des Methylesters von XXb in grossen Nadeln abgeschieden. Durch Einengen wurden total 7,7 g (89%) XXb, Smp. 150–151° und 158–159°, erhalten.

Die Mikroanalysen wurden im Mikrolaboratorium des Institutes für organische Chemie (Leitung Herr E. THOMMEN) ausgeführt.



## SUMMARY

The authors have studied the reduction of naphptostyryl (I, R = H) and of the corresponding 4-methoxy derivative IIIa by amalgamated sodium in water to 2a, 3,4,5-tetrahydronaphptostyryl (II, R = H) and its 4-keto derivative IV, respectively.

Institut für organische Chemie der Universität Basel

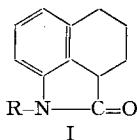
### 187. Umwandlung von 2a, 3, 4, 5-Tetrahydronaphptostyryl in 1, 3, 4, 5-Tetrahydrobenz[cd]indol. Benz[cd]indol-Reihe

7. Mitteilung

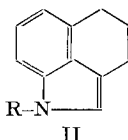
von C. A. Grob, W. Meier und E. Renk

(13. VII. 61)

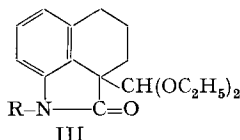
Die Verwendung von Derivaten des Tetrahydronaphptostyryls (Ia) zur Synthese von Ergolin-Derivaten<sup>1)</sup> setzt die Kenntnis von Methoden zur Überführung eines Oxindol-Systems in das Indol-System des 1,3,4,5-Tetrahydrobenz[cd]indols (IIa) voraus. Im folgenden werden drei solche Methoden beschrieben, von welchen besonders die erste allgemeinere Bedeutung besitzen dürfte<sup>2)</sup>.



a) R = H

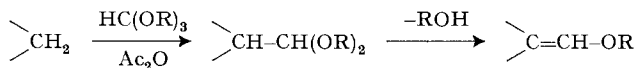


b) R = COCH<sub>3</sub>



c) R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

Bekanntlich setzen sich Verbindungen mit aktivierten Methylengruppen mit Orthoameisensäureestern und Acetanhydrid zu Acetalen um, welche aber meist schon während der Reaktion unter Alkoholabspaltung in Enoläther übergehen<sup>3)</sup>:



Bei der Umsetzung von Tetrahydronaphptostyryl (Ia) bzw. dessen N-Acetyl-derivat Ib<sup>1)</sup> mit Orthoameisensäure-äthylester und Acetanhydrid entstand 1-Acetyl-2a-diäthoxymethyl-tetrahydronaphptostyryl (IIIb), im ersten Fall allerdings weniger glatt. Bei diesem Acetal unterbleibt aus strukturellen Gründen eine Alkoholabspaltung. Im Falle des 1-Acetyl-4-keto-tetrahydronaphptostyryls (IVb)<sup>1)</sup>, welches zwei enolisierbare Carbonylgruppen enthält, wurde bei kurzer Reaktionsdauer nur *eine* Acetalgruppe eingeführt, und zwar in der 2a-Stellung unter Bildung von Vb. Bei längerer Reaktionszeit trat zudem Äthoxymethylierung in 5-Stellung zu VI ein. Somit erweist sich die 2a-Stellung als die reaktivere.

<sup>1)</sup> 6. Mitteilung: C. A. GROB, H. KAPPELER & W. MEIER, Helv. 44, 1517 (1961).

<sup>2)</sup> Vgl. Schweizerische Prioritätsanmeldung vom 2. 7. 1957.

<sup>3)</sup> L. CLAISEN, Liebigs Ann. Chem. 297, 1 (1897).