

Komplex abfiltriert und mit 1/2-proz. Kochsalzlösung gewaschen. Trocken 8,6 g schwarzes Pulver.

Chromatographische Trennung an Alox (nach BROCKMANN) (Säulenlänge 110 cm, Durchmesser 5 cm). Rohprodukt bei 80° in 200 ml Methylcellosolve gelöst, von ca. 0,5 g Rückstand abfiltriert, nach Versickern im Alox mit 2 l Aceton/Methanol (1:1) gewaschen, mit Methanol entwickelt. Vorwandernde schwache, rötlich-braune Lösung verworfen. Graue Vorzone (Hauptzone) im Rotationsverdampfer bei ca. 10° zur Trockne verdampft, im Vakuum bei 130–140° getrocknet. 4,5 g dunkles Pulver (= Komplex A).

Ber. Co:N = 1:6 Gef. Co 5,95 N 8,64% Gef. Co:N = 1:6,11

Die zweite, olive Zone wurde im Rotationsverdampfer bei ca. 10° auf 80 ml eingengt, wobei ein dunkles Pulver ausfiel, das abfiltriert und im Vakuum bei 130–140° getrocknet wurde. 0,9 g dunkles Pulver (= Komplex B).

Gef. Co 6,87 N 10,06% Co:N = 1:6,16

Die Mikroanalysen verdanke ich unserem Mikroanalytischen Laboratorium, Leitung Herr Dr. H. WAGNER, die Kobaltanalysen unserem Analytischen Laboratorium, Leitung Herr Dr. K. STAMMBACH.

SUMMARY

It has been shown that *o*-carboxy-*o'*-amino-azo-dyestuffs analogous to the *o*-carboxy-*o'*-hydroxy-azo-dyestuffs form isomeric 1:2-cobalt complexes which would support the observed rule, which states that stereoisomers are formed only by 6-6-ring complexes.

Wissenschaftliche Laboratorien der J. R. GEIGY AG., Basel
Farbstoffabteilung

173. Über cyclische β -Diketone

3. Mitteilung¹⁾

Die Methylierung von (\pm)-*cis*- und (\pm)-*trans*-Decalindion-(1,3), sowie von (\pm)-2-Methyl-*trans*-decalindion-(1,3) mit Diazomethan

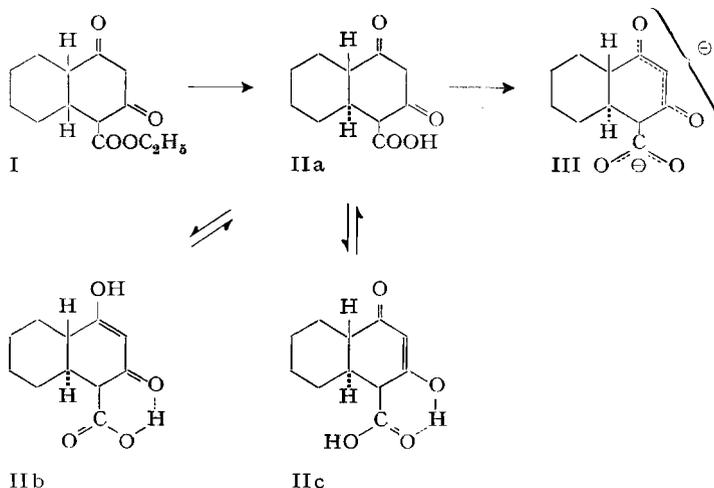
von H. Mühle und Ch. Tamm

(26. V. 62)

Bei unsymmetrischer Substitution einer β -Diketon-Gruppierung ist die Bildung von *zwei* Enolformen möglich, aus denen zwei entsprechende Reihen von isomeren Derivaten hervorgehen können. Wieviel von jedem der beiden Enole im Keto-Enol-Gemisch vorhanden ist, hängt von der Natur und der Raumerfüllung der Substituenten an der β -Diketon-Gruppe ab. Die gleichen Faktoren bestimmen auch die Reaktivität der beiden isomeren Enole. Aus der Reaktion von Cholestandion-(1,3) mit Diazomethan, welche die zwei erwarteten isomeren Enolmethyläther ergeben hatte, liess sich das Verhältnis der Bildungsgeschwindigkeiten der beiden ursprünglichen Enolformen aus der Ketoform ableiten¹⁾. Allerdings liegen bei diesem Steroidbeispiel spezielle Verhältnisse vor, die durch die anguläre Methylgruppe zwischen den Ringen A und B, sowie durch die Anellierung der weiteren Ringe, vor allem des Ringes C

¹⁾ 2. Mitteilung: CH. TAMM, Helv. 43, 1700 (1960).

bedingt sind. Dies äusserte sich zum Beispiel in der unterschiedlichen Lage der Keto-Enol-Gleichgewichte in festem Zustand und in Lösung²⁾. Es war deshalb wünschenswert, die Methylierungsreaktion an einfacheren analogen bicyclischen Modellen, wie sie z. B. in den 1,3-Diketodecalinen vorliegen, zu untersuchen.



Bei der Herstellung der bekannten (\pm)-*cis*- und (\pm)-*trans*-Decalindione-(1,3) (XIV) und (V) nach CHANG-KONG-CHUANG & YÜ-LIEN-TIEN³⁾ bzw. EISTERT & REISS⁴⁾ aus (\pm)-4-Carbäthoxy-*cis*-decalindion-(1,3) (I) erhielten wir nach der Behandlung mit 20-proz. alkoholischem KOH im Gegensatz zu den Angaben der genannten Autoren nicht direkt V, sondern das noch unbekannte (\pm)-4-Carboxy-*trans*-decalindion-(1,3) (II). Die konkurrierende basenkatalysierte Säurespaltung wird im vorliegenden System durch die Ausbildung eines Di-Anions III erheblich erschwert. Auch die freie β , δ -Diketocarbonsäure II ist bemerkenswert stabil. Die Stabilisierung erfolgt durch intramolekulare Chelatisierung der Carboxylgruppe mit dem enolisierten β -Dicarbonylsystem, wobei sich die Ketoform IIa mit den zwei tautomeren Enolformen IIb und IIc ins Gleichgewicht setzen kann. Für diese Interpretation sprechen die IR.-Spektren der Säure II: In CH_2Cl_2 -Lösung sind von 3,71–3,84 μ die breite Bande der assoziierten HO-Gruppe, bei 5,77 μ , bzw. 5,85–5,87 μ das für nicht-enolisierte β -Diketone typische Carbonyl-Dublett und gleichzeitig bei 6,19–6,33 μ das breite Maximum der überlagerten assoziierten C=O- und C=C-Schwingungen zu erkennen. Im Festzustand scheint die Carboxylgruppe ungebunden vorzuliegen und nur die β -Diketon-Gruppierung enolisiert und wahrscheinlich durch Dimerisierung chelatisiert zu sein. Sowohl in KBr als auch in Nujolsuspension findet sich nämlich neben der assoziierten Hydroxylbande im Gebiet unter 6 μ nur eine einzige C=O-Schwingung bei 5,84 μ , die wir der Carboxylgruppe zuschreiben. Die zwei weiteren intensiven Maxima bei 6,20 μ und 6,30 μ entsprechen wieder der assoziierten C=O-Gruppe und

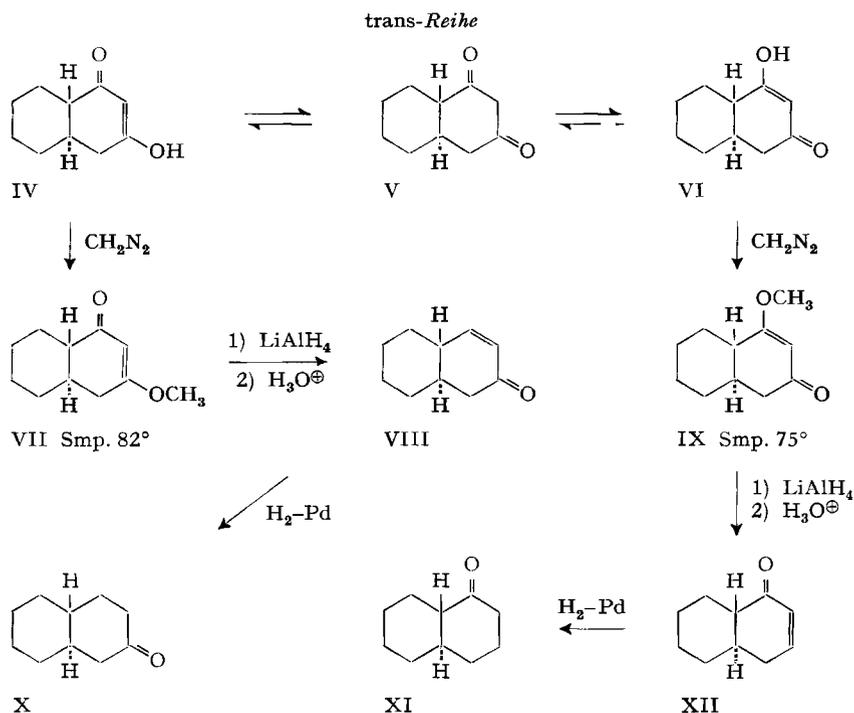
²⁾ CH. TAMM & R. ALBRECHT, *Helv.* **43**, 768 (1960).

³⁾ CHANG-KONG-CHUANG & YÜ-LIEN-TIEN, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **69**, 25 (1936).

⁴⁾ R. EISTERT & W. REISS, *Chem. Ber.* **87**, 92 (1954).

der C=C-Bindung⁵). Im UV. zeigte die Säure II in Äthanollösung wie die unsubstituierten β -Diketone das intensive Absorptionsmaximum bei 254 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,13$) der Enolform, das sich in 0,01N NaOH in Äthanol-Wasser-(9:1) infolge der vollständigen Dissoziation nach 281 $m\mu$ unter merklicher Erhöhung der Extinktion verschob⁵). – Wurde nun die Carbonsäure II mit 2N HCl behandelt, so trat erwartungsgemäss rasche Decarboxylierung bzw. Ketonspaltung ein unter Bildung des (\pm)-*trans*-Decalindion-(1,3) (V)⁶ ⁸).

Die Ketoform V des 1,3-Diketodecalins steht im Gleichgewicht mit den beiden Enolformen IV und VI, welche entsprechende O-Alkylderivate ergeben können. Dass dies der Fall ist, zeigte sich beim Behandeln einer Lösung von V in Methanol-Äther mit ätherischem Diazomethan bei 20°. Nach 2 Std. war ein Gemisch entstanden von 2 isomeren Monomethyläthern, die sich nach zweimaligem Chromatografieren an



⁵) Zur IR.- und UV.-Spektroskopie von cyclischen β -Diketonen vgl. TAMM & ALBRECHT³), wo sich weitere Literaturangaben finden.

⁶) Unser Resultat stimmt mit den Angaben von KON & KHUDA⁷) überein, die V zum ersten Male ausgehend von I bereitet und gefunden hatten, dass zur Vervollständigung der Reaktion nach der alkalischen Hydrolyse noch Erhitzen mit Salzsäure nötig ist. Die Säure II ist von ihnen aber nicht isoliert worden.

⁷) G. A. B. KON & M. QUADRAT-I-KHUDA, J. chem. Soc. 1926, 3071.

⁸) Eine ähnliche Beobachtung hatten K. W. ROSEN MUND & H. HERZBERG, Chem. Ber. 87, 1575 (1954), bei der Hydrolyse von 4-Carbäthoxy-8,10-dimethyl-decalindion-(1,3) gemacht. Mit KOH war auch hier keine Säurespaltung eingetreten; es hatte sich die β, δ -Diketocarbonsäure gebildet. Das β, δ -Diketon wurde dann durch eine pyrolytische Decarboxylierung der Säure bereitet.

Al_2O_3 weitgehend voneinander trennen und hierauf in krist. Form gewinnen liessen⁹⁾. Sie konnten im Dünnschichtchromatogramm (vgl. Exper. Teil) voneinander unterschieden werden. Das leichter eluierbare Isomere vom Smp. 82–83° wurde in einer Ausbeute von 60% und das später eluierte Isomere vom Smp. 75–76° in 30% Ausbeute erhalten. Die beiden Äther haben sich im Verhältnis 2:1 gebildet. Die spektralen Eigenschaften der zwei Verbindungen waren wie erwartet: Im UV. traten die drei für α,β -ungesättigte Ketone typischen Maxima bei 191 μ ($\log \epsilon = 3,38$), 237 μ ($\log \epsilon = 4,20$) und 301 μ ($\log \epsilon = 1,59$), und im IR. die für die β -Methoxy- α,β -ungesättigten Carbonylsysteme charakteristischen starken Schwingungen¹⁰⁾ bei 6,10 μ (C=O, α,β -ungesättigt) und bei 6,23 μ (C=C) auf. Das Dublett bei 8,15 und 8,26 μ ordnen wir der C=C-O-Gruppierung zu¹⁾. – Dem Methyläther vom Smp. 82–83° kommt auf Grund der folgenden Reaktionen die Struktur des (\pm)-3-Methoxy-*trans*- Δ^2 -octalons-(1) (VII) und dem tiefer schmelzenden Isomeren vom Smp. 75–76° diejenige des (\pm)-1-Methoxy-*trans*- Δ^1 -octalons-(3) (IX) zu. Reduktion von VII mit LiAlH_4 , Hydrolyse des gebildeten Enolmethyläthers mit verd. Säure und Wasserabspaltung ergab das bekannte ölige (\pm)-*trans*- Δ^1 -Octalon-(3) (VIII)¹¹⁾, das als Semicarbazon und 2,4-Dinitrophenylhydrazon identifiziert wurde. Zur Sicherheit führten wir VIII durch katalytische Hydrierung mit Pd-Kohle in das (\pm)-*trans*-Decalon-(2) (X)¹²⁾ über. In analoger Reaktionsfolge ergab sich aus dem isomeren Methyläther IX das (\pm)-*trans*- Δ^2 -Octalon-(1) (XII)¹³⁾, das nach der katalytischen Hydrierung (\pm)-*trans*-Decalon-(1) (XI)¹³⁾ lieferte. Die Identifizierung von X, XI und XII erfolgte durch die Semicarbazone.

In gleicher Weise liessen sich mit CH_2N_2 auch die beiden Monomethyläther des (\pm)-*cis*-Decalindions-(1,3) (XIV), das mit den beiden Enolformen XIII und XV im Gleichgewicht steht, bereiten. Die Trennung des erhaltenen Methyläthergemisches an der Al_2O_3 -Säule gestaltete sich schwieriger als in der *trans*-Reihe, indem wir nur das leichter eluierbare Isomere auf Antrieb in dünn-schichtchromatographisch einheitlicher Form gewinnen konnten. Es stellte ein im Kugelrohr bei 95–98°/0,1 Torr destillierendes farbloses Öl dar. Der isomere, schwerer eluierbare Methyläther war ebenfalls ein farbloses Öl, das im Kugelrohr etwas tiefer, bei 85–90°/0,1 Torr, destillierte. Die UV.- und IR.-Spektren zeigten praktisch die gleichen Absorptionsbanden wie bei den entsprechenden Verbindungen der *trans*-Reihe. Die Methylierung war wiederum vollständig verlaufen; das Isomerenverhältnis betrug auch hier 2:1. Der leichter eluierbare und in grösserer Ausbeute erhaltene Methyläther wandelte sich bei längerem Kontakt mit Al_2O_3 in das isomere krist. (\pm)-3-Methoxy-*trans*- Δ^2 -octalon-(1) (VII) um; der isomere Methyläther blieb unter diesen Bedingungen unverändert. Aus diesem Verhalten lässt sich für den ersteren die Konstitution des (\pm)-3-Methoxy-*cis*- Δ^2 -octalons-(1) (XVI) und infolgedessen für den letzteren diejenige des (\pm)-1-Methoxy-

⁹⁾ K. W. ROSENMUND & H. HERZBERG, Chem. Ber. 87, 1581 (1954), hatten eine Lösung von 1,3-Dioxodecalin (vermutlich (\pm)-*trans*-Decalindion-(1,3)) in Äthanol während 15 Min. bei 20° mit ätherischem Diazomethan behandelt und keine nennenswerte Reaktion festgestellt, was mit unseren Erfahrungen übereinstimmt. Mit Na-Äthylat und Dimethylsulfat erhielten sie ein öliges Gemisch der Enoläther VII und IX, das sie aber nicht trennten.

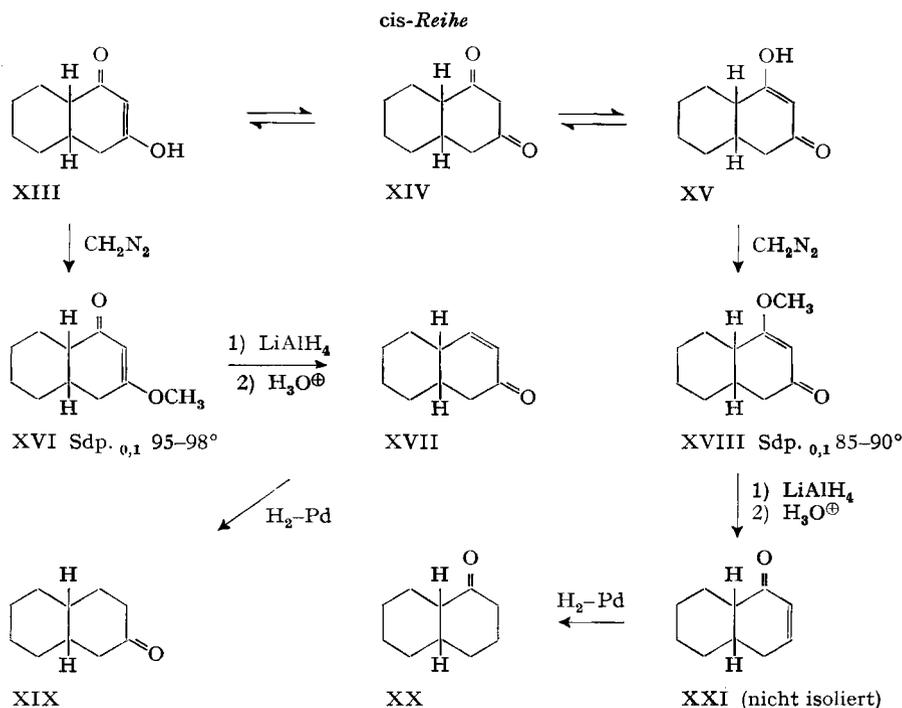
¹⁰⁾ R. R. WOODWARD & E. G. KOVACH, J. Amer. chem. Soc. 72, 1009 (1950).

¹¹⁾ E. LEHMANN & B. KRÄTSCHELL, Ber. deutsch. chem. Ges. 67, 1867 (1934).

¹²⁾ W. HÜCKEL, Liebigs Ann. Chem. 441, 1 (1925).

¹³⁾ A. H. COOK, J. chem. Soc. 1938, 1776.

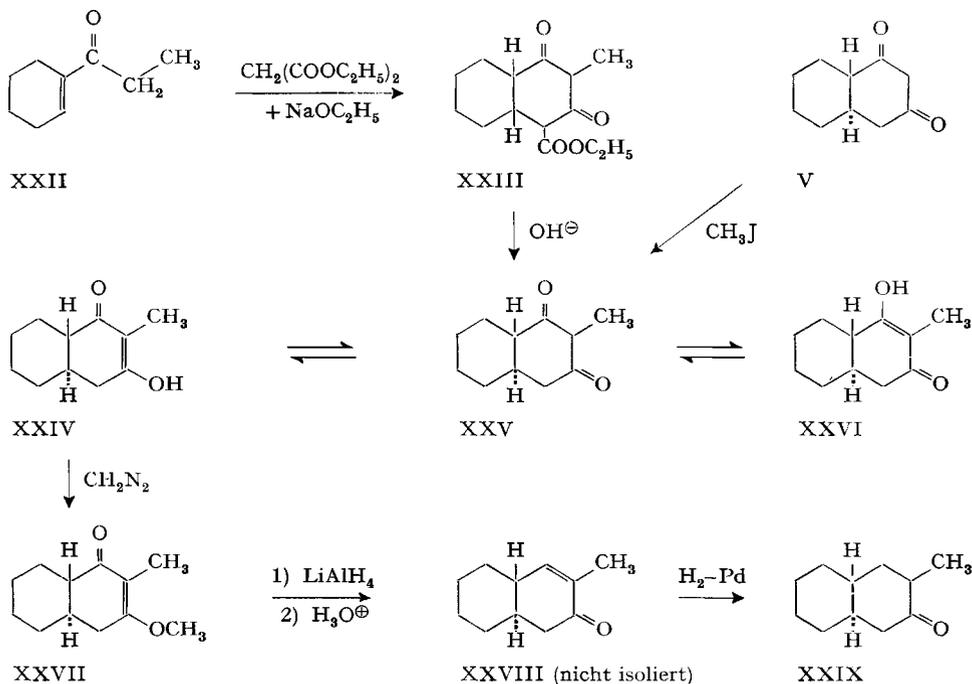
cis- Δ^1 -octalons-(3) (XVIII) ableiten. – Diese Zuordnung wurde analog zur *trans*-Reihe durch die Überführung von XVI in (\pm)-*cis*- Δ^1 -Octalon-(3) (XVII) mit Hilfe der LiAlH_4 -Reaktion, bzw. in das bekannte (\pm)-*cis*-Decalon-(2) (XIX)¹² nach partieller Hydrierung von XVII gesichert. In gleicher Weise entstand aus dem 1-Methoxyderivat XVIII über das α,β -ungesättigte Keton XXI, das nicht isoliert, sondern direkt weiter hydriert wurde, das bekannte (\pm)-*cis*-Decalon-(1) (XX)¹². Beide Decalone wurden auch hier durch die Semicarbazone identifiziert.



Sowohl in der *trans*- als auch in der *cis*-Reihe hatte die Methylierung der 1,3-Dioxodecaline mit CH_2N_2 die Produkte im Verhältnis von 2:1 ergeben, zugunsten der 3-Methoxyderivate. Das Mengenverhältnis dürfte nach den bei der Methylierung von Cholestandion-(1,3) angestellten Versuchen und Überlegungen auch in den vorliegenden Fällen dem Verhältnis der Bildungsgeschwindigkeiten der beiden Paare von entsprechenden Enolformen aus den Ketoformen entsprechen. Die jetzt in der Decalinreihe ermittelten Verhältniszahlen weichen kaum von derjenigen des Cholestandions-(1,3) ab. Die sich rascher bildenden Enolformen sind strukturell in allen drei Beispielen einander sehr ähnlich. Bei den Decalinen übt die Ringverknüpfung keinen Einfluss aus. Die Anellierung von zwei weiteren Ringen und die Einführung einer angulären Methylgruppe, also der Übergang in das Steroidgerüst, sind für das Verhältnis der Bildungsgeschwindigkeiten der Enole offenbar nicht ausschlaggebend.

Es war somit nur noch abzuklären, ob und wie sich das Einschieben einer Alkylgruppe in die 2-Stellung der 1,3-Dicarbonyl-Gruppierung auf die Reaktion mit Diazomethan auswirkt.

Das zu diesem Zweck benötigte, noch unbekannte (\pm)-2-Methyl-*trans*-decalindion-(1, 3) (XXV) versuchten wir zunächst ausgehend von Cyclohexenyläthylketon (XXII) zu bereiten. Die Kondensation von XXII mit Malonsäure-diäthylester und Na-Äthylat ergab das (\pm)-2-Methyl-4-carbäthoxy-*cis*-decalindion-(1, 3) (XXIII) in befriedigender Ausbeute. Behandlung von XXIII mit äthanolischem KOH führte zum gesuchten Diketon XXV. Die Ausbeute betrug in dieser Stufe allerdings nur ca. 7%. Der Rest des Materials ging vermutlich durch Säurespaltung verloren, die durch die Methylgruppe in 2-Stellung stark begünstigt wird. Enolisierung und Chelatisierung genügen nicht mehr zur Stabilisierung der freien Säure des Esters XXIII. Viel besser gelang



die Herstellung von XXV durch direkte C-Alkylierung des Dions V mit Methyljodid und KOH¹⁴). Als Nebenprodukte liessen sich die beiden durch O-Alkylierung entstandenen Methyläther VII und IX nachweisen. 2-Methyl-*trans*-decalindion-(1, 3) (XXV) erwies sich als instabil, denn auch die reinsten Präparate zersetzten sich nach einiger Zeit. Die Umsetzung von XXV mit Diazomethan ergab das überraschende Resultat, dass nur ein einziger Methyläther entstand; ein isomeres Produkt war weder isolierbar, noch im Dünnschichtchromatogramm nachzuweisen. Beim gebildeten Produkt handelt es sich um das 3-Methoxyderivat XXVII, denn nach der Reduktion mit LiAlH₄, der sauren Hydrolyse des Enolmethyläthers und der anschliessenden katalytischen Hydrierung des ungesättigten Ketons XXVIII, das nicht isoliert wurde, entstand das bekannte (\pm)-2-Methyl-*trans*-decalon-(3) (XXIX)¹⁵) (als Se-

¹⁴) Zur Alkylierung von β -Diketo-Verbindungen vgl. H. STETTER, *Angew. Chem.* 67, 769 (1955).

¹⁵) J. COLOGNE, J. DREUX & J. P. KEHLSTADT, *Bull. Soc. chim. France* 1954, 1404; A. V. LOGAN, E. N. MARVELL, R. LAPORE & D. C. BUSH, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 4127 (1954).

micarbazon identifiziert). Die IR.- und UV.-Spektren des Methoxy-Ketons XXVII zeigten keine Besonderheiten. Nach den IR.-Spektren sind 2-Methyl-4-carbäthoxy- und 2-Methyl-*trans*-decalindion-(1,3) (XXIII bzw. XXV) im festen Zustand weitgehend enolisiert und chelatisiert. Die C=O-Schwingungen im 5,8- μ -Gebiet sind bei XXIII noch stark, bei XXV hingegen schwächer ausgeprägt, während bei beiden im Gebiet von 6,16–6,26 μ die intensive Bande der durch Assoziation verschobenen Carbonylgruppe auftritt. In Methylenchlorid- bzw. Chloroform-Lösung verschiebt sich das Keto-Enol-Gleichgewicht zugunsten der Ketoform, indem von 5,76–5,88 μ ein starkes Dublett und bei 6,16–6,18 μ nur eine schwache Bande vorhanden sind. Die Hauptmaxima der UV.-Spektren des Diketoesters XXIII traten in Äthanol bei 264 $m\mu$ und in 0,01N NaOH in Äthanol-Wasser-(9:1) bei 293 $m\mu$, und die des Diketons XXV bei 261 $m\mu$ (Äthanol) und ebenfalls bei 293 $m\mu$ (0,01N NaOH) auf. Dies entspricht einer vollständigen Enolisierung in Äthanol. Die Einführung der 2-Methylgruppe in das 1,3-Diketon-System hat eine bathochrome Verschiebung von 5 $m\mu$ in Äthanol und von 11 $m\mu$ in der NaOH-Lösung verursacht (vgl. ²⁾). Aus dem Resultat der Methylierungsreaktion kann man schliessen, dass die Bildung des XXIV gegenüber XXVI durch die Anwesenheit der 2-Methylgruppe stark bevorzugt ist. Der Effekt der Methylgruppe ist überraschend und viel grösser als erwartet.

Der SANDOZ AG., Basel, danken wir für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit. Ferner möchte der eine von uns (H. M.) der SANDOZ AG. auch an dieser Stelle für das gewährte Stipendium danken.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Alle Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$. Substanzproben zur Messung der UV.- und IR.-Spektren wurden 1 Std. bei 0,02 Torr und der angegebenen Zeit und Temperatur getrocknet. Die UV.-Spektren wurden mit einem BECKMAN-Spektrophotometer, Modell DK 2, in N₂-Atmosphäre und die IR.-Spektren mit einem PERKIN-ELMER-IR.-Zweistrahlspektrophotometer, Modell 21, oder mit einem PERKIN-ELMER-Spektrophotometer Infracord, Modell 137, (wird jeweils vermerkt) mit NaCl-Optik im Spektrallabor des Instituts aufgenommen. Die Mikroanalysen verdanken wir unserem Mikroanalytischen Laboratorium (Leitung E. THOMMEN). Zur Säulenchromatographie nach der Durchlaufmethode¹⁶⁾ diente neutrales Al₂O₃ der Aktivitätsstufe I der Fa. M. WOELM, Eschwege, Deutschland. Die Dünnschichtchromatographie mit Kieselgel als Adsorbens erfolgte nach STAHL¹⁷⁾. Übliches Aufarbeiten heisst Ausschütteln mit Äther, Waschen der Ätherlösung mit 2N HCl und Wasser, Trocknen mit Na₂SO₄ und Eindampfen.

(\pm)-4-Carboxy-*trans*-decalindion-(1,3) (II). 1,5 g (\pm)-4-Carbäthoxy-*cis*-decalindion-(1,3) (I)³⁾⁴⁾ wurden mit 20 ml 20-proz. alkoholischem KOH 15 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Entfernen des Alkohols im Vakuum und Zugabe von 100 ml Wasser wurde mit Äther ausgeschüttelt. Die wässrige Lösung wurde hierauf auf pH 2 eingestellt und nochmals mit Äther ausgeschüttelt. Das nach üblichem Aufarbeiten resultierende Rohprodukt gab aus Benzol 300 mg krist. II vom Smp. 125–130°. Nach Umkristallisieren aus Aceton-Petroläther Kristalle vom Smp. 129–130°, die in Benzol schwer und in Wasser gut löslich sind. UV.-Spektrum: a) in Äthanol $\lambda_{max} = 254 m\mu$ (log $\epsilon = 4,13$); b) in 0,01N NaOH in Äthanol-Wasser-(9:1) $\lambda_{max} = 281 m\mu$ (log $\epsilon = 4,58$). IR.-Spektren: a) in Nujolsuspension Banden bei 3,70–3,76 μ (OH, assoziiert), 5,83 μ (C=O), 6,20 und 6,30 μ (C=O assoz. + C=C); b) fest in KBr, Banden bei 3,74–4,0 μ (OH, assoziiert), 5,84 μ (C=O), 6,20 und 6,30 μ (C=O assoziiert + C=C); c) in CH₂Cl₂-Lösung Banden bei 3,71–3,84 μ (OH assoziiert), 5,77 μ (C=O), 5,85–5,87 μ (C=O) und 6,14–6,33 μ . pK_{MCS} = 7,27; pK_{H₂O} = 5,42. Trocknung zur Analyse 24 Std. bei 40°.

C₁₁H₁₄O₄ (210,2) Ber. C 62,84 H 6,71% Gef. C 62,62 H 6,83%

¹⁶⁾ Vgl. T. REICHSTEIN & C. W. SHOPPEE, Discuss. Farad. Soc. Nr. 7, 305 (1949).

¹⁷⁾ E. STAHL, Chemiker-Ztg. 82, 323 (1958); Arch. Pharmaz. 292/64, 411 (1959); Angew. Chem. 73, 646 (1961); vgl. auch E. DEMOLE, J. Chromatography 7, 24 (1958).

(±)-trans-Decalindion-(1,3)-(V) aus II. 100 mg (±)-4-Carboxy-trans-decalindion-(1,3) (II) vom Smp. 129–130° wurden mit 10 ml 2N HCl 15–20 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Ausschütteln mit Äther und Eindampfen der Ätherextrakte resultierten 80 mg Öl, das aus Benzol V in Kristallen vom Smp. 135–137° ergab. KON & KHUDA⁷⁾ geben den Smp. 142° (aus verd. Alkohol), CHANG-KONG-CHUANG & YÜ-LIEN-TIEN⁸⁾ den Smp. 152–153° und TAMM & ALBRECHT⁹⁾ die Smp. 134–135° (aus Benzol) und 134–138° (aus Äthanol-Wasser) an.

Methylierung von (±)-trans-Decalindion-(1,3) (V) mit CH_2N_2 . Eine Lösung von 400 mg V vom Smp. 135–137° in 4 ml Methanol und 10 ml Äther wurde mit 20 ml ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nachdem sich kein N_2 mehr entwickelte, wurde eingedampft und der Rückstand nochmals mit 10 ml ätherischer Diazomethanlösung 2 Std. bei 20° stengelassen. Nach Eindampfen resultierten 410 mg Rohprodukt, das im Dünnschichtchromatogramm (System: Benzol-Äther-(2:1)) 2 Flecke mit den Rf-Werten 0,37 und 0,42 zeigte. Es wurde an 13 g Al_2O_3 chromatographiert. Die Fraktionen wurden mit je 40 ml Lösungsmittel eluiert.

Die Fraktionen 1–2 (eluiert mit Petroläther und Petroläther-Benzol-(1:1)) gaben 12 mg amorphes Material. Nicht untersucht.

Die Fraktionen 3–10 (eluiert mit Benzol und Benzol-Äther-(99:1)) gaben 210 mg Rohprodukt. Nach zweimal Umkristallisieren aus Äthanol-Wasser reines krist. (±)-3-Methoxy-trans- Δ^2 -octalon-(7) (VII) vom Smp. 82–83°. UV.-Spektrum in Cyclohexan: Maxima bei 191 μ ($\log \epsilon = 3,38$), 237 μ ($\log \epsilon = 4,00$) und 301 μ ($\log \epsilon = 1,59$). IR.-Spektrum, fest in KBr: Banden bei 6,10 μ (C=O, α, β -ungesättigt), 6,23 μ (C=C), 8,15 und 8,26 μ (C=C-O). Zur Analyse 10 Std. bei 50° getrocknet.

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (180,25) Ber. C 73,30 H 8,95 $-\text{OCH}_3$ 17,22% Gef. C 73,13 H 8,95 $-\text{OCH}_3$ 17,36%

Die Fraktionen 11–17 (90 mg eluiert mit Benzol-Äther-(98:2), -(97:3) und -(95:5)) waren nach dem Dünnschichtchromatogramm ein Gemisch von VII und IX. Sie wurden vereinigt und nochmals an Al_2O_3 chromatographiert.

Die Fraktionen 18–20 (eluiert mit Benzol-Äther-(2:1) und Äther) gaben 88 mg Rohprodukt. Nach Sublimation und Umkristallisieren aus Äthanol-Wasser reines krist. (±)-1-Methoxy-trans- Δ^1 -octalon-(3) (IX) vom Smp. 75–76°. Zur Analyse 10 Std. bei 50° getrocknet.

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (180,25) Ber. C 73,30 H 8,95 $-\text{OCH}_3$ 17,22% Gef. C 73,15 H 8,92 $-\text{OCH}_3$ 16,95%

(±)-trans- Δ^1 -Octalon-(3) (VIII) aus VII. Eine Suspension von 150 mg LiAlH_4 in 10 ml abs. Äther wurde unter energischem Rühren innerhalb 10 Min. mit einer Lösung von 150 mg (±)-3-Methoxy-trans- Δ^2 -octalon-(1) (VII) in 5 ml abs. Äther versetzt und 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Zersetzen des LiAlH_4 -Überschusses mit feuchtem Äther wurde 2N HCl bis zur kongosauren Reaktion zugeben und in üblicher Weise aufgearbeitet. Es resultierten 100 mg Rohprodukt, das im Kugelrohr bei 85° und 0,1 Torr destillierte. LEHMANN & KRATSCHL¹¹⁾ fanden den Sdp. 127–130° bei 12 Torr. UV.-Spektrum in Cyclohexan: $\lambda_{\max} = 220 \mu$ ($\log \epsilon = 4,02$). IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 -Lösung: Banden bei 5,96 μ (C=O, α, β -ungesättigt) und bei 6,18 μ (C=C).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}$ (162,2) Ber. C 79,95 H 9,35% Gef. C 79,71 H 9,56%

Semicarbazon: Eine Lösung von 20 mg VIII in 3 ml Äthanol wurde mit 0,5 ml einer 40-proz. methanolischen Semicarbazidacetat-Lösung versetzt und 16 Std. bei 20° stengelassen. Nach Versetzen mit Wasser bis zur eintretenden Trübung trat Kristallisation ein. Nach Umkristallisieren aus Äthanol-Wasser Kristalle vom Smp. 188–190°. Zur Analyse 12 Std. bei 60° getrocknet.

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{ON}_3$ (207,3) Ber. C 63,74 H 8,27 N 20,27% Gef. C 63,82 H 8,42 N 20,35%

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Eine Lösung von 20 mg VIII in 3 ml Methanol wurde mit 1,5 ml einer 3-proz. Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin in Methanol-Salzsäure versetzt und 16 Std. bei 20° stengelassen. Die abgeschiedenen Kristalle wurden aus Essigester umkristallisiert: Smp. 193–195°. Zur Analyse 5 Std. bei 90° getrocknet.

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_4$ (330,35) Ber. C 58,17 H 5,49 N 16,96% Gef. C 58,34 H 5,70 N 16,87%

(±)-trans-Decalon-(2) (X) aus VIII. Eine Lösung von 100 mg (±)-trans- Δ^1 -Octalon-(3) (VIII) in 10 ml Cyclohexan wurde in Gegenwart von 25 mg 10-proz. Pd-Kohle hydriert. Nach Aufnahme von 16 ml H_2 (ber. für 1 Mol H_2 : 14,9 ml) wurde die Hydrierung unterbrochen, der Katalysator abfiltriert und die Lösung eingedampft. Das Rohprodukt (95 mg) wurde direkt, wie oben bei VIII beschrieben, mit Semicarbazid umgesetzt. Es resultierten nach Kristallisation aus Äthanol-Wasser 60 mg Semicarbazon vom Smp. 192–193°. HÜCKEL¹²⁾ fand den Smp. 190–192°.

(±)-*trans*- Δ^2 -Octalon-(1) (XII) aus IX. 100 mg (±)-1-Methoxy-*trans*- Δ^1 -octalon-(3) (IX) wurden wie für VII beschrieben mit LiAlH_4 behandelt und aufgearbeitet. Es resultierten 75 mg rohes XII, das direkt wie bei VIII beschrieben ins Semicarbazon übergeführt wurde. Nach Umkristallisieren aus Äthanol-Essigester wurden 50 mg Semicarbazon vom Smp. 210–212° erhalten. COOK¹³) fand den Smp. 204°. Zur Analyse 12 Std. bei 70° getrocknet.

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{ON}_3$ (207,3) Ber. N 20,27% Gef. N 20,52%

(±)-*trans*-Decalon-(1) (XI) aus XII. Eine Lösung von 50 mg (±)-*trans*- Δ^2 -Octalon-(1) (XII) in 5 ml Cyclohexan wurde mittels 15 mg 10-proz. Pd-Kohle als Katalysator hydriert. Nach Aufnahme von 8 ml H_2 (ber. für 1 Mol. H_2 : 7,6 ml) wurde die Reaktion unterbrochen, der Katalysator abfiltriert und die Lösung eingedampft. Das Rohprodukt (45 mg) wurde direkt wie bei VIII beschrieben mit Semicarbazid umgesetzt. Es resultierten nach Kristallisieren aus Äthanol-Wasser 30 mg Semicarbazon vom Smp. 227–229°. HÜCKEL¹²) fand den Smp. 229–230°.

(±)-*cis*-Decalindion-(1,3) (XIV) wurde nach den Angaben von CHANG-KONG-CHUANG & YÜ-LIEN-TIEN⁸) durch Behandeln von (±)-4-Carbäthoxy-*cis*-decalindion-(1,3) (I) mit KOH in wässrigem Äthanol bei 22° hergestellt und in Kristallen vom Smp. 127° erhalten, in Übereinstimmung mit den genannten Autoren⁸) und mit TAMM & ALBRECHT²).

Methylierung von (±)-*cis*-Decalindion-(1,3) (XIV) mit Diazomethan. Eine Lösung von 490 mg XIV vom Smp. 127° in 4 ml Methanol und 10 ml Äther wurde mit 20 ml frisch bereitetem ätherischem Diazomethan 2 Std. bei 20° stehengelassen. Nach Eindampfen resultierten 500 mg öliges Rohprodukt, das im Dünnschichtchromatogramm (System: Benzol-Aceton-(2:1)) zwei Flecke mit den Rf-Werten 0,30 und 0,38 ergab. Es wurde an 17 g Al_2O_3 chromatographiert. Die Fraktionen wurden mit je 50 ml Lösungsmittel eluiert.

Die Fraktionen 1 und 2 (eluiert mit Petroläther und Petroläther-Benzol-(9:1)) gaben 20 mg amorphe Anteile. Nicht weiter untersucht.

Die Fraktionen 3 und 4 (eluiert mit Benzol) gaben 160 mg Rohprodukt. Nach Destillation im Kugelrohr bei 95–98° und 0,1 Torr resultierte reines (±)-3-Methoxy-*cis*- Δ^2 -octalon-(1) (XVI) als farbloses Öl. UV.-Spektrum in Cyclohexan: Maxima bei 190 μ ($\log \epsilon = 3,34$); 238 μ ($\log \epsilon = 4,04$) und 292 μ ($\log \epsilon = 1,62$). IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 (Infracord): Banden bei 6,10 μ (C=O, α, β -ungesättigt), 6,22 μ (C=C), 8,18 und 8,33 μ (C=C–O–).

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (180,25) Ber. C 73,30 H 8,95 $-\text{OCH}_3$ 17,22% Gef. C 73,35 H 8,97 $-\text{OCH}_3$ 15,46%

Die Fraktionen 5 und 6 (eluiert mit Benzol) gaben 75 mg Rohprodukt, das nach dem Dünnschichtchromatogramm aus ca. 95% XVI und ca. 5% XVIII besteht.

Die Fraktionen 7–12 (eluiert mit Benzol-Äther-(99:1) und (98:2)) ergaben 170 mg Rohprodukt, das nach dem Dünnschichtchromatogramm aus ca. 40% XVI und ca. 60% XVIII zusammengesetzt ist.

Die Fraktionen 13–16 (eluiert mit Benzol-Äther-(9:1) und -(8:2)) ergaben 80 mg Rohprodukt. Nach Destillation im Kugelrohr bei 85–90° und 0,1 Torr resultierte reines (±)-7-Methoxy-*cis*- Δ^1 -octalon-(3) (XVIII) als farbloses Öl. UV.-Spektrum in Cyclohexan: Maxima bei 190 μ ($\log \epsilon = 3,36$); 238 μ ($\log \epsilon = 4,07$) und 280 μ ($\log \epsilon = 1,70$). IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 : Banden bei 6,10 μ (C=O, α, β -ungesättigt), 6,24 μ (C=C) und 8,28 μ (C=C–O–).

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (180,25) Ber. C 73,30 H 8,95 $-\text{OCH}_3$ 17,22% Gef. C 73,21 H 9,14 $-\text{OCH}_3$ 16,25%

Versuche, die Gemische durch erneutes Chromatographieren zu trennen, waren erfolglos. Gemische, die vorwiegend XVI enthielten, lieferten nach längerem Kontakt an Al_2O_3 Kristalle, die nach zweimal Umkristallisieren aus Äthanol-Wasser reines (±)-3-Methoxy-*trans*- Δ^2 -octalon-(1) (VII) vom Smp. 80–82° ergaben. Misch-Smp. mit obigem VII war gleich. An Silicagel liess sich keine Trennung erzielen.

(±)-*cis*- Δ^1 -Octalon-(3) (XVII) aus XVI. 150 mg (±)-3-Methoxy-*cis*- Δ^2 -octalon-(1) (XVI) wurden wie bei VII beschrieben mit LiAlH_4 behandelt und aufgearbeitet. Es resultierten 110 mg Rohprodukt, das nach Destillation im Kugelrohr bei 75–77° und 0,1 Torr reines XVII als farbloses Öl lieferte. UV.-Spektrum in Cyclohexan: $\lambda_{max} = 222 \mu$ ($\log \epsilon = 3,90$). IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 (Infracord): Bande bei 5,99 μ (C=O, α, β -ungesättigt).

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}$ (152,2) Ber. C 79,98 H 9,39% Gef. C 79,68 H 9,65%

(±)-*cis*-Decalon-(2) (XIX) aus XVII. Eine Lösung von 100 mg (±)-*cis*- Δ^1 -Octalon-(3) (XVII) in 10 ml Cyclohexan wurde mit 40 mg 10-proz. Pd-Kohle als Katalysator hydriert. Nach Auf-

nahme von 15 ml H_2 kam die Hydrierung zum Stillstand. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen der Lösung resultierten 90 mg Rohprodukt, das direkt wie bei VIII beschrieben ins Semicarbazon übergeführt wurde. Nach Umkristallisieren aus 80-proz. wässrigem Äthanol reines *Semicarbazon* vom Smp. 180–183°. HÜCKEL¹²⁾ fand den Smp. 182–183°.

(±)-*cis-Decalon-(1)* (XX) aus XVIII. 85 mg (±)-1-Methoxy-*cis-Δ¹*-octalon-(3) (XVIII) wurden wie bei VII beschrieben mit $LiAlH_4$ behandelt und aufgearbeitet. Es resultierten 65 mg rohes (±)-*cis-Δ²*-Octalon-(1) (XXI), das in 7 ml Cyclohexan gelöst und mit 15 mg 10-proz. Pd-Kohle hydriert wurde. Nach Aufnahme von 8 ml H_2 wurde die Hydrierung unterbrochen. Es resultierten 55 mg rohes XX, das direkt wie bei VIII beschrieben ins Semicarbazon übergeführt wurde. Nach Umkristallisieren aus 80-proz. wässrigem Äthanol reines *Semicarbazon* vom Smp. 222–223°. HÜCKEL¹²⁾ fand den Smp. 220–221°.

(±)-2-Methyl-4-carbäthoxy-*cis-decalindion-(1,3)* (XXIII). Eine Lösung von 1,8 g Natrium in 75 ml abs. Äthanol wurde mit 9 g Cyclohexenyläthylketon und 15 g Malonsäurediäthylester versetzt und 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Alkohols im Vakuum wurde Wasser und 2N HCl bis zur kongosauren Reaktion zugegeben und mit Äther ausgeschüttelt. Nach üblichem Aufarbeiten wurden 16 g öliges Rohprodukt erhalten. Nach mehrfachem Kristallisieren aus Äthanol-Wasser resultierten 10 g Kristalle vom Smp. 129–130°. UV.-Spektrum: a) in Äthanol $\lambda_{max} = 264 m\mu$ ($\log \epsilon = 4,22$); b) in 0,01N NaOH in Äthanol-Wasser-(9:1) $\lambda_{max} = 293 m\mu$ ($\log \epsilon = 4,48$). IR.-Spektrum: a) in CH_2Cl_2 -Lösung, Banden bei 5,80 und 5,87 μ (C=O) und 6,16–6,18 μ (Intensitäten gleich; C=O assoziiert plus C=C); b) fest in KBr, Banden bei 5,76 μ (C=O), 6,11 μ (schwach) und 6,38–6,46 μ (C=O assoziiert plus C=C). Zur Analyse 10 Std. bei 100° getrocknet.

$C_{14}H_{20}O_4$ (252,15) Ber. C 66,51 H 8,20% Gef. C 66,64 H 7,99%

(±)-2-Methyl-*trans-decalindion-(1,3)* (XXV). – a) Aus XXIII: 2 g (±)-2-Methyl-4-carbäthoxy-*cis-decalindion-(1,3)* (XXIII) wurden mit 30 ml 10-proz. Lösung von KOH in Äthanol unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Äthans im Vakuum wurde der Rückstand mit Wasser und hierauf mit 2N HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Nach üblichem Aufarbeiten resultierten 1,3 g öliges Rohprodukt, das aus Äthanol-Wasser insgesamt 100 mg Kristalle lieferte. Nach zweimal Umkristallisieren aus Äthanol-Wasser, reine Kristalle vom Smp. 189–190°. UV.-Spektrum: a) in Äthanol $\lambda_{max} = 261 m\mu$ ($\log \epsilon = 4,22$); b) in 0,01N NaOH in Äthanol-Wasser-(9:1) $\lambda_{max} = 293 m\mu$ ($\log \epsilon = 4,40$). IR.-Spektrum: a) fest in KBr, Banden bei 5,87 μ (schwach) (C=O), 6,08 μ (schwach) und 6,27 μ (stark) C=O, assoziiert plus (C=C); b) in Nujolsuspension, Banden bei 3,70–3,74 μ (OH, assoziiert), 5,85 μ (schwach) (C=O), 6,07 μ (schwach) und 6,27 μ (stark) (C=O, assoziiert plus C=C); c) in Chloroform, Banden bei 5,80 und 5,89 μ (stark) (C=O) und 6,17 μ (schwach) (C=O, assoziiert plus C=C). Zur Analyse 10 Std. bei 100° getrocknet.

$C_{11}H_{16}O_2$ (180,25) Ber. C 73,30 H 8,95% Gef. C 73,02 H 9,08%

b) Aus V: 1 g (±)-*trans-Decalindion-(1,3)* (V) wurde mit einer Lösung von 0,67 g KOH in 5 ml 50-proz. wässrigem Methanol und 1,7 g Methyljodid 10 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Erkalten wurde vom Niederschlag abfiltriert und die Lösung mit einem Gemisch von Äther und 20 ml 5-proz. wässriger NaOH versetzt. Nach Abtrennen der Ätherschicht wurde die wässrige Lösung mit 2N HCl vorsichtig auf pH 3 eingestellt und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Nach Umkristallisieren aus Äthanol-Wasser resultierten 600 mg reines XXV in Kristallen vom Smp. 189–190°. Misch-Smp. mit XXV aus XXIII bereitet war gleich. Nach einiger Zeit zersetzen sich die Kristalle. Die oben erhaltenen ätherlöslichen Anteile zeigten im Dünnschichtchromatogramm (System: Benzol-Äther-(4:1)) 2 Flecke, die den beiden isomeren Methyläthern VII und IX entsprachen, wobei VII überwog.

*Methylierung von (±)-2-Methyl-*trans-decalindion-(1,3)* (XXV) mit Diazomethan.* Eine Lösung von XXV in 4 ml Methanol und 6 ml Äther wurde mit 10 ml frisch bereiteter ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach kurzem Stehen wurde eingedampft. Hierauf wurden 5 ml Diazomethanlösung zugegeben und 2 Std. bei 22° stehengelassen. Nach Eindampfen resultierten 210 mg Rohprodukt. Im Dünnschichtchromatogramm (System: Benzol-Äther-(4:1)) war nur 1 Fleck sichtbar. Hierauf wurde an 12 g Al_2O_3 chromatographiert. Die Fraktionen wurden mit je 20 ml Lösungsmittel eluiert.

Die Fraktionen 1–3 (eluiert mit Petroläther-Benzol-Gemischen) ergaben 25 mg amorphe Anteile. Nicht untersucht.

Die Fraktionen 4–10 (eluiert mit Benzol, Benzol-Äther-(99:1), -(95:5), -(90:10) und -(80:20)) lieferten 120 mg krist. Rohprodukt. Nach Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther reines (\pm)-2-Methyl-3-methoxy-trans- Δ^2 -octalon-(1) (XXVII) vom Smp. 84–86°. Zur Analyse 12 Std. bei 40° getrocknet.

$C_{19}H_{18}O_2$ (194,3) Ber. C 74,19 H 9,34% Gef. C 74,32 H 9,39%

Die Fraktionen 11–15 (eluiert mit Benzol-Äther-(7:1) und -(1:1)) ergaben 30 mg amorphe Anteile. Nicht untersucht.

(\pm)-2-Methyl-trans-decalon-(β) (XXIX) aus XXVII. 100 mg (\pm)-2-Methyl-3-methoxy-trans- Δ^2 -octalon-(1) (XXVII) wurden wie bei VII beschrieben mit $LiAlH_4$ behandelt und aufgearbeitet. Das resultierende rohe (\pm)-2-Methyl-trans- Δ^1 -octalon-(β) (XXVIII) wurde in 10 ml Cyclohexan gelöst und in Gegenwart von 40 mg 10-proz. Pd-Kohle hydriert. Nach Aufnahme von 9 ml H_2 wurde die Hydrierung unterbrochen. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen der Lösung resultierten 60 mg rohes XXIX, das wie bei VIII beschrieben ins Semicarbazon übergeführt wurde. Nach Umkristallisieren aus wässrigem Äthanol reines Semicarbazon vom Smp. 209–211°. COLOGNE *et al.*¹⁵⁾ fanden den Smp. 210–212°. Zur Analyse 12 Std. bei 70° getrocknet.

$C_{12}H_{21}ON_3$ (223,3) Ber. N 18,82% Gef. N 18,58%

SUMMARY

On treatment with diazomethane in ether-methanol (2 hours at 20°), (\pm)-trans-decalin-1,3-dione (V) yields (\pm)-3-methoxy-trans- Δ^2 -octalin-1-one (VII) and (\pm)-1-methoxy-trans- Δ^1 -octalin-3-one (IX) in a ratio of 2:1. Methylation in the *cis*-series gives the analogous products XVI and XVIII in the same ratio. The structure of the four isomeric enol-methylethers VII, IX, XVI and XVIII is proven by their conversion into the corresponding α,β -unsaturated octalenones and the saturated decalones.

(\pm)-2-Methyl-trans-decalin-1,3-dione (XXV), the preparation of which is described, yields with diazomethane (\pm)-2-methyl-3-methoxy-trans- Δ^2 -octalin-1-one (XXVII) as the only product. The structure of XXVII is proven by its transformation into (\pm)-2-methyl-trans-decal-3-one (XXIX).

Institut für Organische Chemie
der Universität Basel

174. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe

33. Mitteilung¹⁾

Pyridazine XII²⁾

Über 1-Aryl-2-alkyl-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazine

von J. Druey, Kd. Meier und A. Staehelin

(18. V. 62)

Seit der Entdeckung von «Antipyrin» (1) und «Pyramidon» (2) Ende des letzten Jahrhunderts sind diese zwei Derivate des 1-Phenyl-5-pyrazolons stets richtungweisend geblieben bei der Suche nach neuen milden Analgetica. Diese Bestrebungen führten z. B. im Jahre 1949 in der Reihe der 1,2-disubstituierten Pyrazolidin-3,5-dione zur Einführung von «Butazolidin» (3) in die Therapie. Andere Untersuchungen er-

¹⁾ 32. Mitt.: K. SCHENKER & J. DRUEY, *Helv.* 45, 1344 (1962).

²⁾ Pyridazine XI: A. F. THOMAS & A. MARXER, *Helv.* 47, 1898 (1958).