

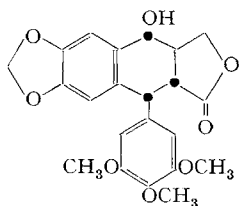
326. Über synthetische Säurehydrazide und Stickstofflost-Verbindungen aus der Podophyllotoxin-Reihe

14. Mitteilung über mitosehemmende Naturstoffe¹⁾

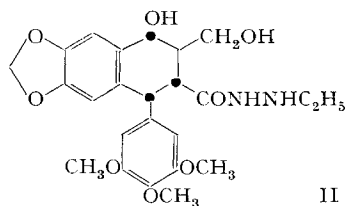
von E. Schreier

(2. X. 63)

Die in unseren Laboratorien in den letzten Jahren durchgeführten Versuche, durch partialsynthetische Modifikation des Podophyllotoxins (I) zu Verbindungen mit einem gegenüber der Ausgangsmolekel verbesserten Verhältnis von antimitotischer Wirksamkeit und Toxizität zu gelangen, haben – im Widerspruch zu früher geäußerten Ansichten – ergeben, dass auch Derivate, bei denen der Lactonring des Podophyllotoxins geöffnet ist, cytostatisch aktiv sein können. Ein Derivat dieser Art ist z. B. das Podophyllinsäure-äthylhydrazid II²⁾, das neuerdings unter der Bezeichnung SP-I SANDOZ in die Therapie eingeführt worden ist.

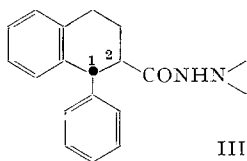


I

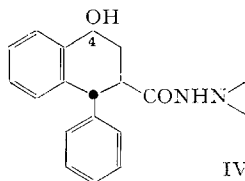


II

Die vorliegende Arbeit betrifft in ihrem ersten Teil die Totalsynthese von Verbindungen des Typs III und IV, die in Anlehnung an die Struktur von II das Kohlenstoffringsystem des Podophyllotoxins, verschiedene Alkoxy substituenten in den aromatischen Ringen und in Stellung 2 eine Säurehydrazid-Gruppierung enthalten. Abgesehen vom Fehlen der $-\text{CH}_2\text{OH}$ -Gruppe in Stellung 3 liegt der wesentlichste Unterschied der hergestellten Verbindungen gegenüber I und II in der relativen sterischen Anordnung des aromatischen Ringes an C-1 und der Carbonsäurefunktion. Während diese Substituenten bei den Angehörigen der natürlichen Reihe *cis* zueinander stehen, sind die synthetischen Produkte alles 1,2-*trans*-Verbindungen.



III



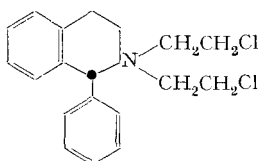
IV

Im zweiten Teil der Arbeit dienten uns die hergestellten Säurehydrazide als Zwischenprodukte für die Synthese von Stickstofflost-Verbindungen des Typs V, wobei die aromatischen Ringe wiederum durch Alkoxy-Gruppen substituiert sein

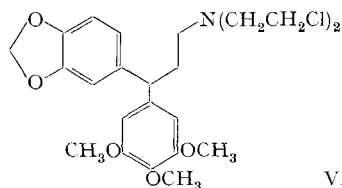
¹⁾ 13. Mitt.: M. KUHN & A. VON WARTBURG, *Helv.* **46**, 2127 (1963).

²⁾ Vgl. dazu J. RUTSCHMANN & J. RENZ, *Helv.* **42**, 890 (1959).

können. Diesen Versuchen lag die Überlegung zugrunde, dass möglicherweise durch die Verwendung des Podophyllotoxin-Gerüsts als Trägergruppe für die cytotoxische Stickstofflost-Funktion die Selektivität gegenüber Tumorzellen erhöht werden könnte. In diesem Zusammenhang ist die vor kurzem beschriebene Verbindung VI zu erwähnen, die offenbar auf Grund ähnlicher Gedankengänge hergestellt worden ist³⁾. Über die biologische Aktivität dieser und ähnlicher, das aromatische System des Podophyllotoxins aufweisender Substanzen⁴⁾ ist noch nichts bekannt geworden. Hingegen sind einige der einfachen Bis- β -halogenalkyl-Derivate von 1- und 2-Aminotetralin als antitumor-aktiv beschrieben⁵⁾.



V



VI

Hydrazide der 1-Aryl- und 1-Aryl-4-hydroxy-tetralin-2-carbonsäuren

Für die Darstellung der Aryltetralincarbonsäurehydrazide XII und XIII (Schema 1) gingen wir von den bekannten Tetraloncarbonsäuren VII ($R = H$) aus, die an den aromatischen Ringen verschiedenartige Alkoxysubstituenten tragen und auf Grund des Synthese-Weges 1,2-*trans*-Substitution aufweisen. Die katalytische Hydrierung der Methylester dieser Ketocarbonsäuren mit Palladiumkohle in Eisessig bei Raumtemperatur und Normaldruck lieferte ohne Schwierigkeiten die entsprechenden Tetralincarbonsäure-methylester IX, die sich durch Erhitzen mit Hydrazin in methanolischer Lösung in die aus Alkohol oder Alkohol-Wasser kristallisierenden Hydrazide XII (Tabelle 2, exper. Teil) überführen liessen.

Zur Darstellung der 1-Aryl-4-hydroxy-tetralin-2-carbonsäurehydrazide XIII (Tabelle 4, exper. Teil) wurden auf den im Schema 1 angegebenen Wegen entweder a) die entsprechend substituierten Ketocarbonsäuren VII ($R = H$) als Alkalisalze mit Natriumborhydrid in Wasser zu den Hydroxycarbonsäuren VIII reduziert, diese nach der Veresterung mit Diazomethan zu den Methylestern X oder nach der Lactonisierung mit Dicyclohexylcarbodiimid zu den Lactonen XI mit Hydrazin behandelt oder b) die Methylester von VII ($R = CH_3$) mit Natriumborhydrid zu den Hydroxycarbonsäuremethylestern X reduziert und diese mit Hydrazin umgesetzt.

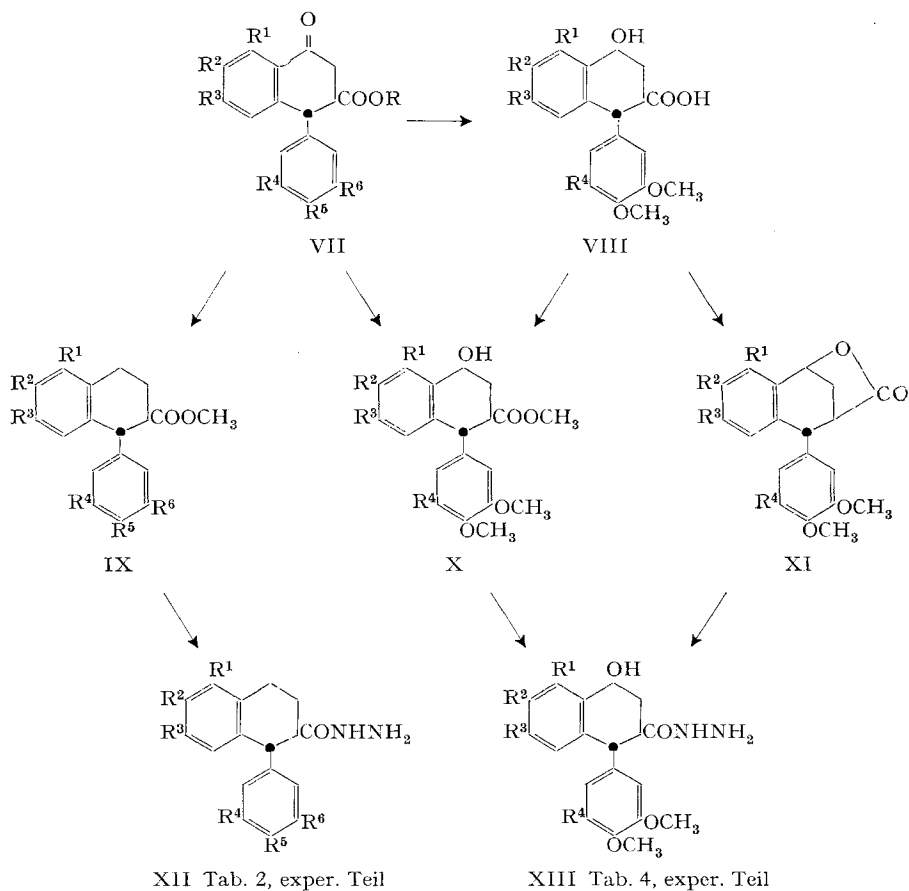
Von den 6,7-Methylenedioxy-3',4',5'-trimethoxy-substituierten Säurehydraziden XII-5 und XIII-3 haben wir für pharmakologische Untersuchungen eine Anzahl Derivate (s. Tabellen 3 und 4 im exper. Teil) hergestellt. Bei der Kondensation der Hydrazide mit Aldehyden und Ketonen wurden in glatter Reaktion durchwegs kristallisierte Alkyliden- und Aralkyliden-hydrazide XIV gebildet. Die Alkyliden-hydrazide konnten entweder katalytisch mit RANEY-Nickel oder besser mit Natrium-

³⁾ G. R. PETTIT, M. F. BAUMANN & K. N. RANGAMMAL, J. med. pharmaceut. Chemistry 5, 800 (1962).

⁴⁾ G. R. PETTIT & D. S. ALKALAY, J. org. Chemistry 25, 1363 (1960).

⁵⁾ W. DAVIS, J. L. EVERETT & W. C. J. ROSS, J. chem. Soc. 1950, 1331; W. VOIGTLÄNDER, Pharmazie 15, 156 (1960); A. I. KRAVCHENKO, Voprosy Onkol. 4, 17 (1958); ref. Chem. Abstr. 52, 14004e (1958).

Schema 1



XII	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
1	H	H	H	H	H	H
2	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃ O	CH ₃ O
3	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃ O	CH ₃ O
4	H	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O
5	H		OCH ₂ O	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O

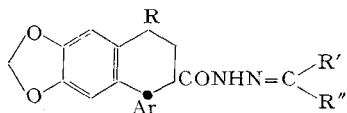
XIII	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	H
2	H	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O
3	H		OCH ₂ O	CH ₃ O

borhydrid in wässrigem Äthanol zu den entsprechenden Alkyl-Derivaten XVa reduziert werden. Die Aralkylen-Verbindungen XIVb hingegen liessen sich auf diese Weise nur schlecht reduzieren. Während Natriumborhydrid die C=N-Bindung praktisch nicht angriff, führte RANEY-Nickel wegen seiner Fähigkeit, die N-N-Bindung von Acylhydrazinen hydrogenolytisch zu spalten^{6) 7)}, zur Bildung unerwünschter Nebenprodukte, wie Carbonsäureamide und Amine. So lieferte z. B. das Tetralin-carbonsäurehydrazid XII-5 beim Kochen in alkoholischer Lösung in Gegenwart von

⁶⁾ C. AINSWORTH, J. Amer. chem. Soc. 76, 5774 (1954); 78, 1636 (1956).

⁷⁾ R. L. HINMAN, J. org. Chemistry 22, 148 (1957).

frisch bereitetem RANEY-Nickel nach der Methode von AINSWORTH⁶⁾ in guter Ausbeute das 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-methylenedioxy-tetralin-2-carbonsäureamid. Reine Aralkyl-substituierte Hydrazide, z. B. das Benzylderivat XVb (R = H), liessen sich schliesslich bereiten durch direkte Alkylierung der entsprechenden Carbonsäurehydrazide, z. B. durch Behandlung von XII-5 mit Benzylchlorid in Gegenwart von Calciumcarbonat. Bei Verwendung von überschüssigem Alkylierungsmittel wurden auch zwei Benzylreste eingeführt unter Bildung von XVc (R = H).

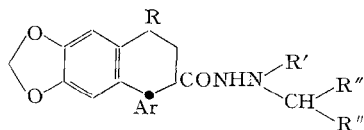


XIV R = H, OH

a) R' = H, Alkyl; R'' = Alkyl

b) R' = H; R'' = Aryl

Ar = 3,4,5-Trimethoxyphenyl



XV R = H, OH

a) R' = H; R'' = H, Alkyl; R''' = Alkyl

b) R', R'' = H; R''' = Phenyl

c) R' = Benzyl; R'' = H; R''' = Phenyl

Der Übergang vom Benzylidenhydrazid XIVb (R = H; R'' = Phenyl) zur reduzierten Verbindung XVb (R = H) bewirkt im UV. einen Abfall der bei 290 m μ gemessenen molaren Extinktion ϵ um einen Faktor von ungefähr 7,5, nämlich von 24600 auf 3250. Dieses Verhalten im UV. diente uns bei den Versuchen, die Aralkylidenhydrazide mit katalytisch angeregtem Wasserstoff oder mit komplexen Metallhydriden zu reduzieren, einerseits zur Ermittlung des jeweils erzielten Umsatzes und andererseits zur Prüfung der Reinheit der Reaktionsprodukte.

Bei der Reduktion der 1-Aryltetraloncarbonsäuren zu den 1-Aryl-4-hydroxy-tetralincarbonsäuren entsteht an C-4 ein neues Asymmetriezentrum. Die Ermittlung seiner Konfiguration soll am Beispiel der Reduktion der 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-oxo-6,7-methylenedioxy-tetralin-2-carbonsäure (XVI) demonstriert werden (Schema 2).

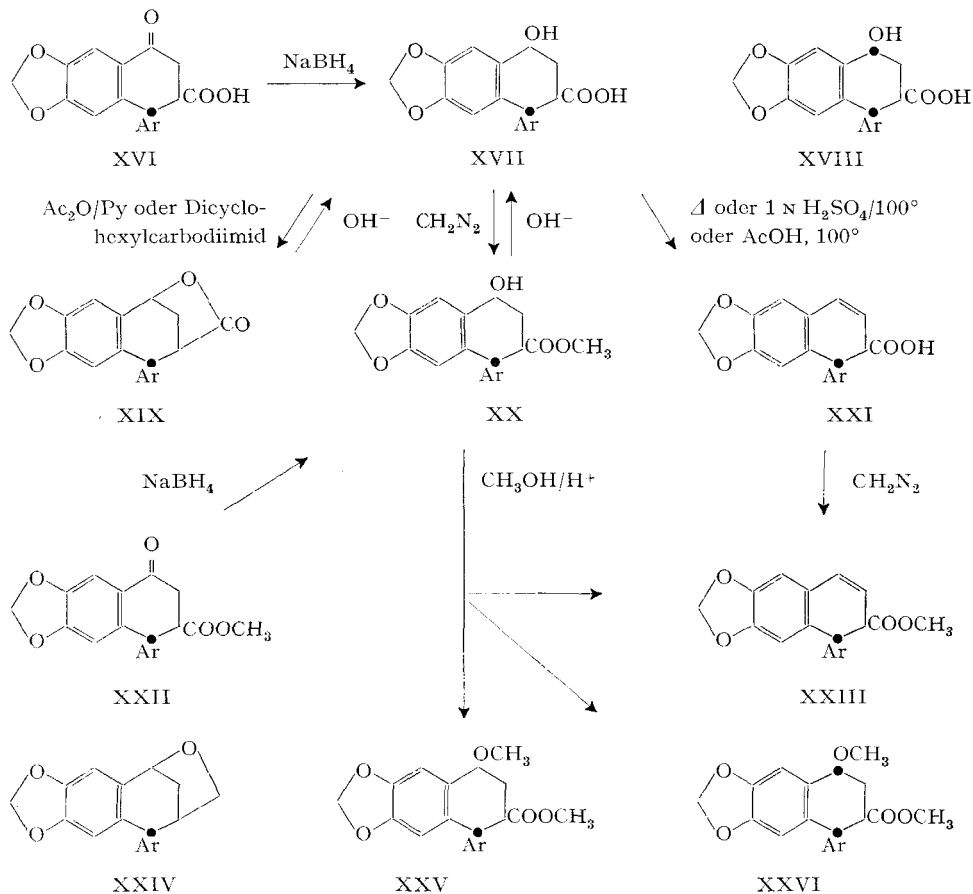
Nach der Regel von BARTON⁸⁾ entsteht aus sterisch ungehinderten Ketonen bei der Reduktion mit komplexen Hydriden vorzugsweise der äquatoriale Alkohol, während bei gehinderten Ketonen das axiale Epimere als Hauptprodukt gebildet wird. So liefert die Reduktion der 1,3-Cyclohexanoncarbonsäure mit Natriumborhydrid hauptsächlich die 1,3-*cis*-Hydroxycyclohexancarbonsäure⁹⁾, während die Tetralon-(1)-carbonsäure-(3) mit Kaliumborhydrid praktisch ausschliesslich die 1,3-*cis*-1-Hydroxy-tetralin-3-carbonsäure¹⁰⁾ ergibt. Bei den zitierten Beispielen können die Substituenten in der relativ stabilsten der möglichen Konformationen des Cyclohexanringes äquatoriale Lage einnehmen. Auf Grund dieser Befunde ist zu erwarten, dass bei der Reduktion der 1,2-*trans*-1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-oxo-6,7-methylenedioxy-tetralin-2-carbonsäure (XVI) zur Hauptsache die 2,4-*cis*-Hydroxycarbonsäure XVII gebildet wird, wobei in der stabilsten Konformation (Pseudosessel) des Cyclohexenringes die Trimethoxyphenyl- und die Hydroxylgruppe pseudoäquatoriale und die Carboxylgruppe äquatoriale Lage einnehmen.

⁸⁾ D. H. R. BARTON & G. A. MORRISON, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe XIX, 189 (1961), Springer-Verlag, Wien.

⁹⁾ H. O. HOUSE, H. BABAD, R. B. TOOTHILL & A. W. NOLTES, J. org. Chemistry 27, 4141 (1962).

¹⁰⁾ S. JULIA & Y. BONNET, Bull. Soc. chim. France 1957, 1340.

Schema 2



Ar = 3,4,5-Trimethoxyphenyl

Diese Voraussage steht allerdings im Widerspruch zu den Ergebnissen, die GENSLER *et al.*¹¹⁾ bei der Reduktion der Ketocarbonsäure XVI mit Natriumborhydrid erhielten. Der dabei in ca. 45-proz. Ausbeute isolierten Hydroxycarbonsäure vom Smp. 178–182° wurde die Struktur XVIII zugeordnet. Die Ableitung der *trans*-Stellung der Hydroxylfunktion in bezug auf die Carboxylgruppe beruht auf dem Verhalten der Hydroxysäure bei der Behandlung mit verd. Mineralsäure, wobei kein Lacton XIX isoliert, sondern die Hydroxysäure unverändert zurückgewonnen wurde, während bei analogen 1,3-*cis*-Hydroxy-carbonsäuren^{9) 10) 12)} unter ähnlichen Bedingungen das Lacton das Hauptprodukt der Reaktion ist.

Unsere Versuche zur Reduktion der Ketocarbonsäure mit Natriumborhydrid in wässriger Lösung bei Raumtemperatur in Gegenwart der zur Bildung des Carboxylatanions benötigten Menge Alkali lieferten als Hauptprodukt in 75–80-proz. Ausbeute eine einheitliche, aus Essigester und Methanol kristallisierende Hydroxy-

¹¹⁾ W. J. GENSLER, C. M. SAMOUR, S. Y. WANG & F. JOHNSON, J. Amer. chem. Soc. 82, 1714 (1960).

carbonsäure vom Smp. 204–206° (Zers.). Das aus der Mutterlauge in geringer Menge erhaltene Kristallinat (Smp. 182–184°) verhielt sich im Dünnschichtchromatogramm ebenfalls wie eine Hydroxysäure; der Misch-Smp. mit der reinen, höher schmelzenden Verbindung war aber nicht erniedrigt. Vermutlich handelt es sich beim Produkt aus der Mutterlauge um ein Gemisch der beiden an C-4 epimeren Hydroxysäuren. Die Reindarstellung der zweiten Hydroxysäure war bisher allerdings nicht möglich.

Das Hauptprodukt, die Hydroxysäure vom Smp. 205–206° (Zers.), liess sich mit Dicyclohexylcarbodiimid in Dioxan oder mit Acetanhydrid in Pyridin in guter Ausbeute in das Lacton XIX überführen, das im IR.-Spektrum die für γ -Lactone charakteristische Carbonylbande bei 1770 cm^{-1} (in CH_2Cl_2) aufweist. Die NMR.-Spektren (Tabelle 1) von XIX und von den analogen, jedoch in den aromatischen Ringen verschieden substituierten Lactonen XI (Schema 1) zeigen im Frequenzbereich aromatischer Protonen die erwarteten Signale. Die Protonen des hydroaromatischen Ringes B, der auf Grund von Betrachtungen am DREIDING-Stereomodell nur die in der Tabelle aufgezeichnete starre Pseudosessel-Konformation mit axialer Lage aller Substituenten einnehmen kann, geben praktisch ungestörte Signale. Ihre Interpretation steht in bester Übereinstimmung mit den für die Lactone abgeleiteten Strukturen. Die Bindungen der beiden trans-ständigen H-Atome an C-1 und C-2 bilden einen am Modell auf ca. 60° geschätzten Winkel. Das Proton an C-1 erscheint bei allen drei Verbindungen als ein bei $\delta \sim 4,45$ ppm zentriertes Dublett; die Kupplungskonstante von 2 cps entspricht den bei starren Systemen geltenden Erfahrungswerten für vicinale Spin-Spin gekoppelte Protonen¹³).

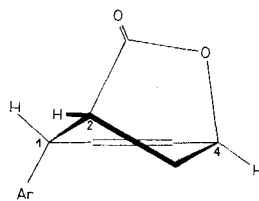
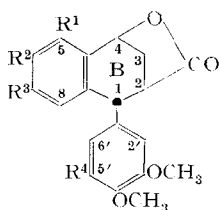
Das zum Vergleich herangezogene O-Acetyl-Derivat des Hydroxycarbonsäuremethylesters XX, bei dem der hydroaromatische Ring – im Gegensatz zum entsprechenden Lacton XIX – die stabilere Pseudosessel-Konformation mit äquatorialer Lage aller Substituenten einnehmen kann, weist im NMR.-Spektrum ein dem Proton an C-1 zuschreibbares, bei $\delta = 4,43$ ppm zentriertes Dublett auf. Da die Bindungen der beiden trans-ständigen H-Atome an C-1 und C-2 in diesem Fall einen auf ca. 180° geschätzten Winkel bilden, ist für die Kupplungskonstante ein wesentlich höherer Wert zu erwarten als beim Dublett des entsprechenden Protons beim Lacton. Der beobachtete Wert von 8 cps bestätigt in bester Weise die durch Betrachtung am Modell abgeleitete Konformation.

Das Signal des äquatorialen Protons an C-4, aufgespalten durch die Kopplung mit den beiden H-Atomen an C-3, zeigt bei den ersten zwei Lactonen der Tabelle praktisch die gleiche chemische Verschiebung, während die Einführung eines Methoxyls in Stellung 5 (Verbindung 3) eine Verschiebung der Resonanzfrequenz nach kleineren Feldstärken bewirkt.

Auf Grund der unter milden Bedingungen verlaufenden Lactonisierung muss der Hydroxysäure die Struktur der 2,4-*cis*-Verbindung XVII zugeordnet werden. Die Tetraloncarbonsäure XVI verhält sich demnach bei der Reduktion mit Natriumborhydrid wie ein ungehindertes Keton und bildet gemäss der Regel von BARTON den äquatorialen Alkohol.

¹²) G. N. WALKER, J. Amer. chem. Soc. 75, 3393 (1953); N. L. DRAKE & W. B. TUENMLER, *ibid.* 77, 1209 (1955).

¹³) M. KARPLUS & D. H. ANDERSON, J. chem. Physics 30, 6 (1959); M. KARPLUS, *ibid.* 30, 11 (1959); H. CONROY, *Advances org. Chemistry* 11, 311 (1960).

Tabelle 1. NMR.-Daten¹⁴⁾ der 1-Aryl-4-hydroxy-tetralin-2-carbonsäure- γ -lactone

Konformation des Ringes B

- 1) $R^1 = H$; $R^2, R^3, R^4 = CH_3O$
- 2) $R^1 = H$; $R^2, R^3 = OCH_2O$; $R^4 = CH_3O$
- 3) $R^1, R^2, R^3 = CH_3O$; $R^4 = H$

Nr.	δ -Werte (ppm) und Zuordnung der Protonensignale								
	H _{C-5} <i>s</i> (1H)	H _{C-8} <i>s</i> (1H)	H _{C-2', 6'} <i>s</i> (2H)	H _{C-1} <i>d</i> (1H) <i>J</i>	H _{C-2} <i>m</i> (1H)	H _{C-3} <i>m</i> (2H)	H _{C-4} <i>q</i> (1H)		
1	6,83	6,56	6,32	4,47 2,0	$\sim 3,0$	$\sim 2,45$	5,31	<i>s</i> (3H) 3,92 <i>s</i> (3H) 3,85 <i>s</i> (9H) 3,77	
2	6,77	6,50	6,32	4,42 2,0	$\sim 3,0$	$\sim 2,45$	5,27	<i>s</i> (3H) 3,83 <i>s</i> (6H) 3,78 H _{OCH₂O} 5,96	
3	—	6,35	H _{C-2', 5', 6'} ABX-System 6,4–6,9	4,46 2,0	$\sim 2,95$	$\sim 2,40$	5,87	<i>s</i> (3H) 3,97 <i>s</i> (3H) 3,92 <i>s</i> (6H) 3,87 <i>s</i> (31H) 3,72	

s = Singlett, *d* = Dublett, *q* = Quadruplett, *m* = Multipllett, *J* = Kupplungskonstante cps

Beim Kochen der Hydroxycarbonsäure XVII mit verd. Schwefelsäure fanden wir in Übereinstimmung mit den Angaben von GENSLER¹¹⁾, dass kein neutrales Lacton gebildet wird. Die isolierte Säure vom Smp. 179–180° war aber – im Gegensatz zu den Befunden von GENSLER – eindeutig verschieden vom Ausgangsmaterial. Auf Grund der Elementaranalyse unterscheidet sie sich von XVII durch den Mindergehalt einer Molekel Wasser. Im UV. verhält sich die Säure verschieden von XVII, der Kurvenverlauf ist jedoch praktisch identisch mit demjenigen der α -Apopikropodophyllinsäure¹⁵⁾, d. h. das Spektrum spricht für das Vorliegen einer 1,2-Dihydronaphthoesäure der sehr wahrscheinlichen Struktur XXI. Zur gleichen Säure XXI führte auch die Behandlung der Hydroxycarbonsäure XVII mit siedendem Eisessig und das Erhitzen über den Smp. Die Eliminierung von Wasser ist nicht überraschend, da auch die strukturell verwandten Lignanlactone Pikropodophyllin und Epipikropodophyllin unter ähnlichen Bedingungen durch säurekatalysierte Dehydratisierung in α -Apopikropodophyllin übergehen¹⁶⁾. Wir nehmen deshalb an, dass

¹⁴⁾ Die NMR.-Spektren wurden in CDCl₃ mit einem VARIAN-Spektrometer Mod. A60 bei 60 Megahertz und einer Feldänderungsgeschwindigkeit von 1 Hz/s gemessen. Internes Bezugssignal: Tetramethylsilan ($\delta = 0$). Die Interpretation der Spektren verdanken wir unserer physikalisch-chemischen Abteilung (Dr. P. NIKLAUS).

¹⁵⁾ A. W. SCHRECKER & J. L. HARTWELL, J. Amer. chem. Soc. 74, 5676 (1952).

auch im Falle der *trans*-2,4-Hydroxycarbonsäure XVIII beim Erhitzen mit verd. Mineralsäure die 1,2-Dihydronaphthoesäure XXI gebildet werden sollte.

Die Hydroxycarbonsäure XVII lieferte bei der Behandlung mit ätherischer Diazomethanolösung den kristallisierten Methylester XX, der sich mit Alkali zur Ausgangssäure XVII verseifen liess und bei der Acetylierung mit Acetanhydrid in Pyridin in das kristallisierte O-Acetyl-Derivat überging. Der Methylester XX war auch das Hauptprodukt der in einer Mischung von Methanol und Tetrahydrofuran mit Natriumborhydrid durchgeführten Reduktion des Tetraloncarbonsäure-methylesters XXII. Bei dieser Reaktion liessen sich als Neben- bzw. Folgeprodukte der Aufarbeitung die folgenden Verbindungen isolieren und identifizieren: a) der 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-methylenedioxy-1,2-dihydronaphthoe-2-säure-methylester XXIII, identisch mit dem aus der Säure XXI mit Diazomethan erhaltenen Methylester; b) die eine fünfgliedrige cyclische Äthergruppierung aufweisende Verbindung XXIV, die entweder durch Dehydratisierung des entsprechenden Diols oder durch Reduktion des Lactons XIX entstanden sein kann; c) die beiden an C-4 epimeren Methyläther XXV und XXVI vom Smp. 152–153° und 162–163°, die sich von den Methylestern der Hydroxycarbonsäuren XVII und XVIII ableiten lassen. Die konfigurative Zuordnung der beiden Epimeren liess sich nicht ermitteln. Die NMR.-Spektren der Verbindungen erlauben nämlich keine schlüssige Aussage über axiale oder äquatoriale Lage der Protonen an C-4, da ihre Signale nicht mit Sicherheit interpretiert werden konnten, und anderseits weisen die Protonen der Methoxyle an C-4 in CDCl_3 praktisch die gleiche chemische Verschiebung auf.

Die säurekatalysierte Verätherung des Hydroxycarbonsäure-methylesters XX mit Methanol und einer Spur konz. Schwefelsäure liess ebenfalls keine sichere strukturelle Bestimmung der beiden Methyläther XXV und XXVI zu, da die Reaktion teilweise unter Epimerisierung an C-4 verlief. Das Hauptprodukt war das tiefer schmelzende Isomere (Smp. 150–151°); in geringer Menge konnte daneben aber auch der höher schmelzende Methyläther (Smp. 158–159°) isoliert werden. Als dritte Verbindung enthielt das Reaktionsgemisch den 1,2-Dihydronaphthoesäure-methylester XXIII. Wenn bei dieser Reaktion eine bevorzugte Bildung des thermodynamisch stabileren Produktes vorausgesetzt wird, so kann dem tiefer schmelzenden Methyläther die Struktur der 2,4-*cis*-Verbindung XXV zugeordnet werden.

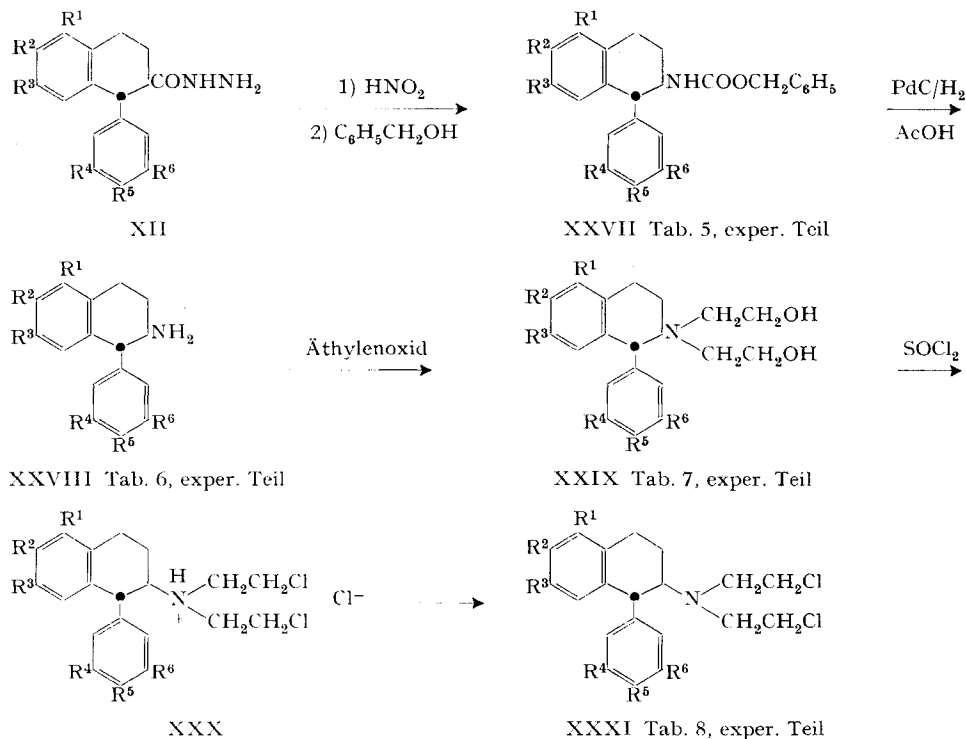
1-Aryl-2-amino-tetraline und ihre N,N-bis- β -Chloräthyl-Derivate

Die im vorhergehenden Kapitel beschriebenen 1-Aryltetralin-2-carbonsäurehydrazide XII haben wir nach CURTIUS über die Benzylurethane XXVII in die 1-Aryl-2-amino-tetraline XXVIII übergeführt (Schema 3). Diese Verbindungen können als Verwandte der bereits früher auf ähnlichem Wege dargestellten Pikropodophyllamine²⁾ aufgefasst werden. Die Amine, die durch Herstellung von Salzen und kristallisierten N-Acyl-Verbindungen zusätzlich charakterisiert wurden (Tabelle 6, exper. Teil), liessen sich in Methanol leicht mit zwei Mol Äthylenoxid kondensieren. Die dabei gebildeten N,N-bis- β -Hydroxyäthyl-Derivate XXIX ergaben mit Thionylchlorid in Äther, Methylenchlorid oder Chloroform die durchwegs kri-

¹⁶⁾ A. W. SCHRECKER & J. L. HARTWELL, J. Amer. chem. Soc. 76, 752 (1954).

stallisierten, schwerlöslichen Hydrochloride XXX der Stickstofflost-Verbindungen. Die entsprechenden Basen liessen sich daraus sehr einfach durch Verteilen zwischen Chloroform und Wasser gewinnen, wobei die Hydrochloride hydrolysiert wurden und die Basen in die organische Phase gingen.

Schema 3



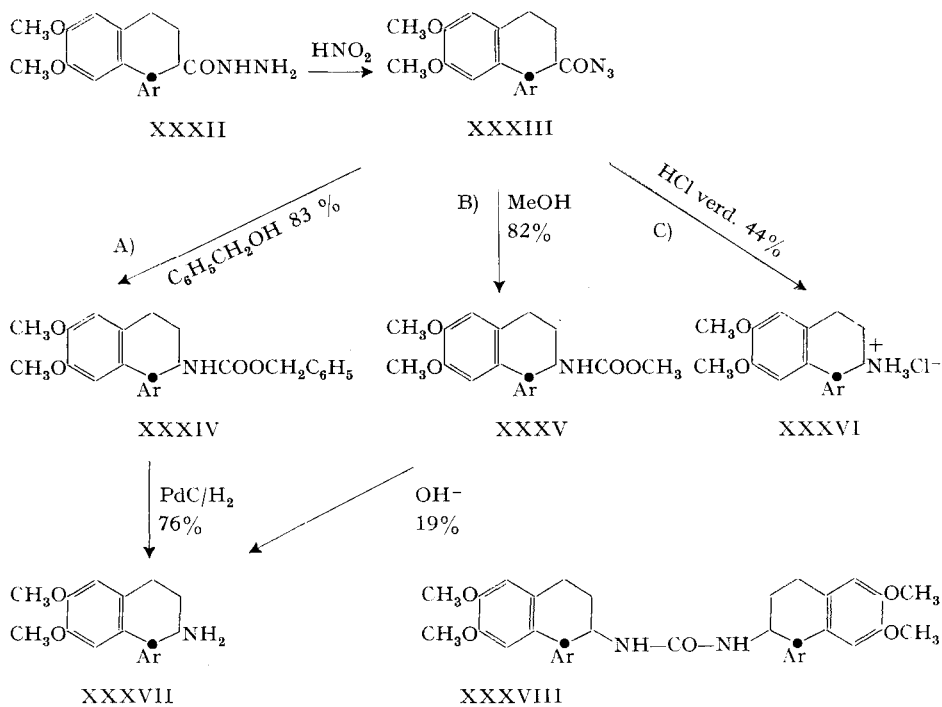
XII, XXVII-XXXI	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
1	H	H	H	H	H	H
2	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃ O	CH ₃ O
3	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃ O	CH ₃ O
4	H	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O
5	H		OCH ₂ O	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O

Beim Abbau der Hydrazide XII zu den Aminen XXVIII hat sich der Weg über die Benzylurethane als der präparativ ergiebigste erwiesen, wie das Beispiel des 6, 7, 3', 4', 5'-Pentamethoxy-substituierten Hydrazids XXXII zeigen möge (Schema 4).

Das nach der Diazotierung des Hydrazids durch Ausschütteln mit Chloroform aus dem alkalisch gestellten Reaktionsgemisch isolierte Säureazid XXXIII lieferte ohne weitere Reinigung beim Verkochen mit verd. Salzsäure in 40-45-proz. Ausbeute das Hydrochlorid XXXVI des Pentamethoxy-aminotetralins (Methode C). Als weiteres Reaktionsprodukt wurde in beträchtlicher Menge der als Neutralkörper

isolierbare, symmetrische Harnstoff XXXVIII aufgefunden. Zur Vermeidung dieser Nebenreaktion haben wir die Überführung des Azids XXXIII in ein Urethan untersucht. Das beim Erhitzen des Azids in Methanol in guter Ausbeute entstandene Methylurethan XXXV liess sich aber nur unter energischen Bedingungen und mit einer Ausbeute von weniger als 20% zum Amin verseifen (Methode B). Bessere Resultate ergab die Umlagerung des Azids in Gegenwart von Benzylalkohol in siedendem Toluol (Methode A) zum Benzylurethan XXXIV, das durch katalytische Hydrogenolyse mit Palladiumkohle in Eisessig debenzyliert wurde und durch spontane Decarboxylierung das Pentamethoxy-amino-tetralin XXXVII in einer Gesamtausbeute von 60–65% lieferte.

Schema 4



Ergebnisse der biologischen Prüfung

Ein grosser Teil der in dieser Arbeit beschriebenen, neuen Verbindungen wurde orientierend auf cytostatische Wirksamkeit geprüft¹⁷⁾.

Von den untersuchten Hydraziden der 1-Aryl- und 1-Aryl-4-hydroxy-tetralin-2-carbonsäuren, den γ -Lactonen der 1-Aryl-4-hydroxy-tetralin-2-carbonsäuren und den 1-Aryl-2-amino-tetralinen wiesen nur die 6,7-Methylenedioxy-3',4',5'-trimethoxy-substituierten Vertreter bei der *in vitro* Prüfung an P-815-Mastocytom-Zellkulturen

¹⁷⁾ Die Untersuchungen verdanken wir unserer medizinisch-biologischen Forschungsabteilung (Dres. H. EMMENEGGER und H. STÄHELIN).

eine signifikante zellteilungshemmende Wirkung auf. Beim EHRlich'schen *Ascites*-Tumor der Maus zeigten die meisten der in der Zellkultur aktiven Verbindungen eine angedeutete spezifische antimitotische Wirksamkeit.

Die N,N-bis- β -Chloräthylamino-tetraline XXXI zeigten in Zellkulturen und bei der *Ascites*-Maus durchwegs eine starke Hemmwirkung auf die Zellvermehrung, die praktisch unabhängig von der Substitution in den aromatischen Ringen war. Die relativ toxischen Verbindungen beeinflussten aber das Wachstum von Sarkom 37 der Maus nicht nennenswert. Der Wirkungscharakter entsprach nicht der Spindelgiftwirkung des Podophyllotoxins, sondern gleich viel eher demjenigen von Stickstofflost.

Experimenteller Teil¹⁸⁾

Bei den in den Tabellen 2–8 aufgeführten Verbindungen beschränken wir uns auf die Beschreibung der Herstellung weniger, typischer Beispiele.

Hydrazide der 1-Aryl-tetralin- und der 1-Aryl-4-hydroxy-tetralin-2-carbonsäuren

1. 1-Aryl-tetralin-2-carbonsäurehydrazide (Tab. 2 und 3)

1.1. 1-Aryl-tetralin-2-carbonsäure-methylester IX. – 1-Phenyltetralin-2-carbonsäure-methylester (IX-1): Die Suspension von 100 g 1-Phenyl-tetralon-(4)-2-carbonsäure¹⁹⁾ in 1 l Methanol und 100 ml konz. Schwefelsäure wird unter Rühren über Nacht rückfliessend gekocht. Beim Abkühlen der heissen Lösung kristallisiert der Methylester VII-1 ($R = CH_3$). Nach einigen Std. wird er abfiltriert, mit Methanol gewaschen und im Vakuum bei 80° getrocknet. Smp. 119–120°; 96 g bzw. 91%. UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Methanol}} / \log \epsilon = 247/4,05$ und $293/3,28$. IR.-Spektrum: $\nu_{\max}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2} = 1732$ (COOCH_3), 1688 (CO).

$C_{18}H_{16}O_3$	Ber. C 77,1	H 5,8	O 17,1	CH_3O 11,1%
(280,32)	Gef. „ 77,3	„ 5,7	„ 17,1	„ 11,0%

50 g Ketoester VII-1 ($R = CH_3$) werden in 500 ml Eisessig gelöst und in einem mit Vibromischer versehenen Kolben mit 6 g 10-proz. Palladiumkohle in Wasserstoff-Atmosphäre bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach der Hydrierung wird filtriert, im Vakuum eingedampft und der Rückstand destilliert. Der Methylester der 1-Phenyl-tetralin-2-carbonsäure geht bei 130°/0,01 Torr über und kristallisiert beim Stehen: Smp. 72–73°; 44 g (92%). UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Methanol}} / \log \epsilon = 258,5/273$; $261,5/2,73$; $264,5/2,72$ und $273,5/2,56$. IR.-Spektrum: $\nu_{\max}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2} = 1724$ (COOCH_3).

$C_{18}H_{18}O_2$	Ber. C 81,2	H 6,8	O 12,0	CH_3O 11,7%
(266,34)	Gef. „ 81,3	„ 7,0	„ 12,3	„ 11,6%

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-tetralin-2-carbonsäure-methylester (IX-2): Die Suspension von 60 g 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-oxo-6,7-dimethoxy-tetralin-2-carbonsäure²⁰⁾ in 600 ml Methanol und 60 ml konz. Schwefelsäure wird 8 Std. unter Rühren und Rückfluss gekocht. Der beim Abkühlen auskristallisierende Methylester wird nach einigen Std. abfiltriert, mit Methanol gewaschen und im Vakuum bei 80° getrocknet. Smp. 146–147°; 56 g (90%). UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Methanol}} / \log \epsilon = 233/4,50$; $276/4,19$ und $312/3,92$. IR.-Spektrum: $\nu_{\max}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2} = 1730$ (COOCH_3), 1672 (CO).

$C_{22}H_{24}O_7$	Ber. C 66,0	H 6,0	O 28,0	CH_3O 38,8%
(400,43)	Gef. „ 66,1	„ 6,1	„ 27,0	„ 38,5%

¹⁸⁾ Die Smp. sind im offenen Röhrchen auf dem Apparat nach TOTTOLI bestimmt und nicht korrigiert. Die Elementaranalysen verdanken wir unserem mikroanalytischen Laboratorium (Dr. W. SCHÖNIGER) und die Aufnahme der UV.- und IR.-Spektren unserer physikalisch-chemischen Abteilung (Drs. K. STICH und M. KOHLER).

¹⁹⁾ C. L. HEWETT, J. chem. Soc. 1936. 596.

50 g Ketoester VII-2 ($R = CH_3$) werden in 500 ml Eisessig gelöst und in einem mit Vibromischer versehenen Kolben mit 5 g 10-proz. Palladiumkohle bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach der Hydrierung wird die vom Katalysator befreite Lösung im Vakuum eingedampft und der Tetralincarbonsäure-methylester aus Methanol kristallisiert: Smp. 88–90°. UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Methanol}}/\log \epsilon = 281/3,79$. IR.-Spektrum: $\nu_{\max}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2} = 1730$ (COOCH_3).

$C_{22}H_{26}O_6$ Ber. C 68,4 H 6,8 O 24,8 CH_3O 40,2%
(386,45) Gef. „ 68,3 „ 6,7 „ 25,0 „ 40,0%

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-5,6,7-trimethoxy-tetralin-2-carbonsäure-methylester (IX-3) wird erhalten durch katalytische Hydrierung von 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-oxo-5,6,7-trimethoxy-tetralin-2-carbonsäure-methylester²¹). Das nicht kristallisierende Produkt wird im Kugelrohr destilliert: Sdp. 170–175°/0,001 Torr; farbloses, hochviskoses Öl. Ausbeute: 94%. Für die nachfolgende Hydrazinolyse kann die rohe Verbindung verwendet werden.

1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-tetralin-2-carbonsäure-methylester (IX-4)²¹ und 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-methylenedioxy-tetralin-2-carbonsäure-methylester (IX-5)²¹ wurden nach den Literaturangaben dargestellt.

1.2. Hydrazinolyse der 1-Aryl-tetralin-2-carbonsäuremethylester (Hydrazide XII, Tab. 2). – 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-methylenedioxy-tetralin-2-carbonsäurehydrazid (Tab. 2, Nr. 5). Die Suspension von 10 g 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-methylenedioxy-tetralin-2-carbonsäure-methylester in 25 ml Hydrazin (wasserfrei) wird 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Dabei geht die Substanz in Lösung. Beim Abkühlen kristallisiert das Hydrazid in weichen, farblosen Nadeln. Nach dem Verdünnen mit Alkohol wird das Hydrazid abfiltriert, mit Alkohol gewaschen und bei 100° im Vakuum getrocknet. Smp. 188–189° (Zers.); 7,5 g (75%). Beim Umkristallisieren aus Alkohol gleicher Smp. UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Alkohol}}/\log \epsilon = 292/3,67$. IR.-Spektrum: $\nu_{\max}^{\text{Nujol}} = 3400$ (NH), 1652 (CONH).

1.3. Alkyliden- und Aralkyliden-Derivate von 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-methylenedioxy-tetralin-2-carbonsäurehydrazid (XII-5) (Tab. 3, Nr. 1–4). – Äthyliden-Derivat von XII-5 (Tab. 3, Nr. 1). Die Suspension von 5 g Hydrazid XII-5 in 75 ml Methanol wird nach der Zugabe von 2,5 ml Acetaldehyd (frisch destilliert) 15 Min. zum Sieden erhitzt. Das beim Abkühlen auskristallisierte Äthylidenhydrazid wird nach einigen Std. abfiltriert und aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisiert. Smp. 198–199°; 4,53 g (85%). UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Alkohol}}/\log \epsilon = 292/3,69$. IR.-Spektrum: Banden bei 3220, 3080 (NH), 1658, 1632 (CONH) cm^{-1} (Nujol).

Benzyliden-Derivat von XII-5 (Tab. 3, Nr. 4). Das Gemisch von 5 g Hydrazid XII-5, 2,5 ml Benzaldehyd und 75 ml Methanol wird 15 Min. zum Sieden erhitzt. Das beim Abkühlen auskristallisierende Benzylidenhydrazid wird nach einigen Std. abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Smp. 222–223°; 5,8 g (95%). UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Alkohol}}/\log \epsilon = 290/4,39$. IR.-Spektrum: $\nu_{\max}^{\text{Nujol}} = 3220$ (NH), 1660 (CONH).

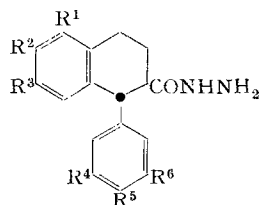
1.4. Alkyl- und Aralkyl-Derivate von 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-methylenedioxy-tetralin-2-carbonsäurehydrazid (XII-5) (Tab. 3, Nr. 5–8). – 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-methylenedioxy-tetralin-2-carbonsäure-äthylhydrazid (Tab. 3, Nr. 5). 1 g Äthylidenhydrazid (Tab. 3, Nr. 1) werden unter Erwärmen in 50 ml Alkohol gelöst. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur setzt man eine Lösung von 1 g Natriumborhydrid in 10 ml Wasser zu und rührt die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur. Hierauf wird die Hauptmenge des Alkohols im Vakuum abgedampft, das Konzentrat mit Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert, die Chloroform-Lösung mit Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Äthylhydrazid kristallisiert aus Alkohol: Smp. 199–200°; 0,94 g. UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Alkohol}}/\log \epsilon = 292/3,67$. IR.-Spektrum: $\nu_{\max}^{\text{Nujol}} = 3260$ (NH), 1635 (CONH).

Die Reduktion des Äthylidenhydrazids mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran, durch katalytische Hydrierung mit Palladiumkohle in Alkohol oder mit RANEY-Nickel in Alkohol lieferte das Äthylhydrazid in schlechterer Ausbeute und in weniger reiner Form.

²⁰) R. D. HAWORTH & G. SHELDRIK, J. chem. Soc. 1935, 636; G. N. WALKER, J. Amer. chem. Soc. 75, 3387 (1953).

²¹) E. SCHREIER, Helv. 46, 75 (1963).

Tabelle 2. 1-Aryl-tetralin-2-carbonsäurehydrazide



Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Brutto- formel (Mol.-Gew.)	Smp. (krist. aus)	Elementaranalyse					CH ₃ O
									%	C	H	N	O	
1	H	H	H	H	H	H	C ₁₇ H ₁₈ ON ₂ (266,34)	148–149° (Alkohol)	Ber. 76,7 Gef. 76,5	6,8 7,0	10,5 10,5	6,0 6,3	—	—
2	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃ O	CH ₃ O	C ₂₁ H ₂₆ O ₅ N ₂ (386,46)	179–180° (Zers.) (Alkohol)	Ber. 65,3 Gef. 64,8	6,8 7,2	20,7 21,1	32,1 31,1	—	—
3	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃ O	CH ₃ O	C ₂₂ H ₂₈ O ₆ N ₂ (416,46)	158–159° (Alkohol- Wasser)	Ber. 63,4 Gef. 63,0	6,8 7,3	6,7 6,8	23,1 23,3	37,2 36,6	—
4	H	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	C ₂₂ H ₂₈ O ₆ N ₂ (416,46)	178–179° (Zers.) (CHCl ₃ - Alkohol)	Ber. 63,4 Gef. 63,6	6,8 6,7	6,7 6,6	23,1 23,0	37,2 37,0	—
5	H	–OCH ₂ O–	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	C ₂₁ H ₂₄ O ₆ N ₂ (400,42)	188–189° (Zers.) (Alkohol)	Ber. 63,0 Gef. 62,5	6,0 6,1	7,0 7,6	24,0 24,0	23,2 23,0	—

1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-methylenedioxy-tetralin-2-carbonsäure-benzylhydrazid (Tab. 3, Nr. 7). Das Gemisch von 1 g Hydrazid XII-5 (2,5 mMol), 0,4 ml Benzylchlorid (3,5 mMol) und 20 ml Methanol wird mit 0,5 g Calciumcarbonat unter Rühren 2½ Std. rückfliessend gekocht. Hierauf wird das Calciumcarbonat abfiltriert, das Filtrat mit Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert, die Chloroform-Lösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Äther gelöst und an einer Säule von 25 g Kieselgel chromatographiert. Der Äther-Durchlauf (340 mg) enthält das Benzylhydrazid, das aus Alkohol kristallisiert und aus Methylenchlorid-Alkohol umkristallisiert wird. Smp. 181–182°; 155 mg. UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max}}^{\text{Alkohol}}/\log \epsilon = 292/3,51$. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} = 3260$ (NH), 1640 (CONH).

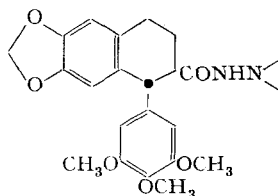
Mit Chloroform, das 2% Methanol enthält, wird unverändertes Hydrazid XII-5 aus der Säule eluiert. Smp. 189–190° (Zers.) aus Alkohol; 450 mg; durch Misch-Smp., UV.- und IR.-Spektrum identifiziert.

1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-methylenedioxy-tetralin-2-carbonsäure-dibenzylhydrazid (Tab. 3, Nr. 8). Das Gemisch von 1 g Hydrazid XII-5 (2,5 mMol), 0,8 ml Benzylchlorid (7 mMol) und 20 ml Methanol wird mit 0,5 g Calciumcarbonat unter Rühren 24 Std. rückfliessend gekocht und hierauf wie oben beschrieben aufgearbeitet. Auch hier enthält der Äther-Durchlauf des Chromatogramms das Dibenzylhydrazid, das aus Alkohol wiederholt kristallisiert wird. Smp. 156–157°; 260 mg. UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max}}^{\text{Alkohol}}/\log \epsilon = 292/3,70$. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} = 3250$ (NH), 1654 (CONH).

1.5. 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-methylenedioxy-tetralin-2-carbonsäureamid. Die Suspension von 1 g Hydrazid XII-5 in 25 ml Alkohol und 5 ml Essigester wird nach der Zugabe von frisch bereitetem RANEY-Nickel (aus 2,5 g Legierung) 2 Std. unter Rückfluss gekocht, hierauf wird heiss filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand kristallisiert aus Essigester-

Tabelle 3

Derivate von 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-
6,7-methylenedioxy-tetralin-2-carbonsäurehydrazid



Nr.	Derivat	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Smp. (krist. aus)	Elementaranalyse					
				%	C	H	N	O	CH ₃ O
1	Äthyliden- =CHCH ₃	C ₂₃ H ₂₆ O ₆ N ₂ (426,48)	198–199° (Methanol)	Ber.	64,8	6,1	6,6	22,5	21,8
2	Dodecyliden- =CH(CH ₂) ₁₀ CH ₃	C ₃₃ H ₄₆ O ₆ N ₂ (566,75)	142–143° (Methanol)	Ber.	69,9	8,2	4,9	16,9	16,4
3	Isopropyliden- =C(CH ₃) ₂	C ₂₄ H ₂₈ O ₆ N ₂ (440,50)	205–206° (Methanol)	Ber.	65,4	6,4	6,4	21,8	21,1
4	Benzyliden- =CHC ₆ H ₅	C ₂₈ H ₂₈ O ₆ N ₂ (488,55)	222–223° (Methanol)	Ber.	68,8	5,8	5,7	19,7	19,1
5	Äthyl- –CH ₂ CH ₃	C ₂₃ H ₂₈ O ₆ N ₂ (428,49)	199–200° (Alkohol)	Ber.	64,5	6,6	6,5	22,4	
6	Dodecyl- –CH ₂ (CH ₂) ₁₀ CH ₃	C ₃₃ H ₄₈ O ₆ N ₂ (568,76)	143–144° (Alkohol)	Ber.	69,7	8,5	4,9	16,9	16,4
7	Benzyl- –CH ₂ C ₆ H ₅	C ₂₈ H ₃₀ O ₆ N ₂ (490,56)	181–182° (Alkohol)	Ber.	68,6	6,1	5,7	19,6	19,0
8	Dibenzyl- –(CH ₂ C ₆ H ₅) ₂	C ₃₅ H ₃₈ O ₆ N ₂ (580,69)	156–157° (Alkohol)	Ber.	72,4	6,2	4,8	16,5	16,0
				Gef.	72,3	6,2	4,6	16,3	15,8

Äther und wird aus Essigester umkristallisiert. Smp. 211–212°; 810 mg (85%). UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Alkohol}} / \log \epsilon = 292/3,68$. IR.-Spektrum: $\nu_{\max}^{\text{Nujol}} = 3400$ (NH), 1662 (CONH).

C₂₁H₂₃O₆N Ber. C 65,4 H 6,0 N 3,6 O 24,9 CH₃O 24,3%
(385,42) Gef. „ 65,4 „ 5,9 „ 3,6 „ 25,1 „ 24,2%

2. 1-Aryl-4-hydroxy-tetralin-2-carbonsäurehydrazide (Tab. 4)

2.1. 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-hydroxy-6,7-methylenedioxy-tetralin-2-carbonsäure (XVII), -methylester (XX) und - γ -lacton (XIX). – 2.1.1. Reduktion von 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-oxo-6,7-methylenedioxy-tetralin-2-carbonsäure (XVI) mit Natriumborhydrid. – 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-hydroxy-6,7-methylenedioxy-tetralin-2-carbonsäure (XVII). Die Suspension von 8 g Ketocarbonsäure XVI¹¹) (20 mMol) in 160 ml Wasser wird unter Rühren durch Zugabe von 12 ml 2 N Natronlauge (24 mMol) in Lösung gebracht. Hierauf wird unter Eiskühlung eine Lösung von 4 g Natriumborhydrid in 40 ml Wasser zugetropft, das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gehalten, anschließend das überschüssige Reduktionsmittel durch Zugabe von 20 ml Aceton zer setzt, die Lösung unter Kühlen in Gegenwart von Essigester mit verd. Salzsäure kongosauer gestellt, mit Essigester extrahiert, der organische Auszug gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Aus der konzentrierten Lösung kristallisiert die Hydroxysäure XVII, Smp. 196–198° (Zers.); 7,5 g. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol-Essigester und Aceton-Methanol Smp. 205–206° (Zers.); 6,1 g (75%). UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Alkohol}} / \log \epsilon = 290/3,66$. IR.-Spektrum: $\nu_{\max}^{\text{Nujol}} = 3380, 3260$ (OH), 1694 (COOH).

C₂₁H₂₂O₈ Ber. C 62,7 H 5,5 O 31,8 CH₃O 23,1%
(402,41) Gef. „ 62,6 „ 5,4 „ 31,4 „ 22,8%

Das aus der Mutterlauge isolierte Produkt vom Smp. 184–186° (Zers.) liess sich nicht durch fraktionierte Kristallisation in XVII und die epimere Hydroxysäure XVIII zerlegen.

2.1.2. *Dehydratisierung der Hydroxysäure XVII: 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-methylenedioxy-1,2-dihydronaphtoesäure-(2) (XXI).* – a) *Mit Mineralsäure:* Die Suspension von 500 mg 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-hydroxy-6,7-methylenedioxy-tetralin-2-carbonsäure (XVII) in 100 ml 1N Schwefelsäure wird 2 Std. unter Rühren und Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die ausgefallene Säure abfiltriert, mit Wasser gewaschen (470 mg) und aus Methylenchlorid-Äther kristallisiert: 350 mg, Smp. 179–180°; nach dem Umkristallisieren aus Methanol Smp. 181–182°. Misch-Smp. mit Hydroxysäure XVII stark erniedrigt. UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max}}^{\text{Methanol}}/\log \epsilon = 288/3,78$ und $306/3,76$ flach. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}/\text{cm}^{-1} = 3300$ breit (OH), 1740 (COOH).

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_7$	Ber. C 65,6	H 5,2	O 29,1	CH_3O 24,2%
(384,39)	Gef. „ 65,8	„ 5,3	„ 29,5	„ 24,5%

b) *Mit Eisessig:* 500 mg Hydroxysäure XVII werden in 5 ml Eisessig 4 Std. unter Rückfluss gekocht; anschliessend wird die Lösung im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Chloroform aufgenommen, die Lösung mit verd. Soda ausgeschüttelt, der Soda-Auszug kongo-sauer gestellt, mit Chloroform extrahiert, die Chloroformlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die Säure kristallisiert aus Äther und wird aus Methylenchlorid-Äther umkristallisiert. Smp. 180–181°; 360 mg; nach Smp., Misch-Smp. und UV.-Spektrum identisch mit der Dihydronaphtoesäure XXI.

c) *Thermisch:* Im Kugelrohr erhitzt man 300 mg Hydroxysäure XVII 15 Min. auf 250° und destilliert hierauf die Schmelze im Vakuum: Sdp. 220°/0,001 Torr. Das Destillat (250 mg) kristallisiert aus Äther-Petroläther und wird aus Äther umkristallisiert. Smp. 179–180°; 180 mg, nach Misch-Smp. und UV.-Spektrum identisch mit der Dihydronaphtoesäure XXI.

Methylester XXIII der Säure XXI. Aus XXI mit ätherischer Diazomethanolösung erhalten; kristallisiert aus Methanol; Smp. 138–139°. UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max}}^{\text{Methanol}}/\log \epsilon = 292/3,80$ und $308/3,81$ flach. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{max}}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2}/\text{cm}^{-1} = 1732$ (COOCH₃).

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_7$	Ber. C 66,3	H 5,7	O 28,1	CH_3O 31,2%
(398,42)	Gef. „ 66,1	„ 5,5	„ 27,9	„ 30,5%

2.1.3. *1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-hydroxy-6,7-methylenedioxy-tetralin-2-carbonsäure-methylester (XX).* – a) *Veresterung von XVII zu XX:* Die Suspension von 1 g 2,4-cis-Hydroxycarbonsäure XVII wird nach der Zugabe von ätherischem Diazomethan über Nacht bei Raumtemperatur gehalten; hierauf wird die Lösung im Vakuum eingedampft und der Methylester XX aus Methanol kristallisiert. Smp. 180–181°; 905 mg. UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max}}^{\text{Alkohol}}/\log \epsilon = 290/3,66$. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}/\text{cm}^{-1} = 3340$ (OH), 1730 (COOCH₃).

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_8$	Ber. C 63,5	H 5,8	O 30,7	CH_3O 29,8%
(416,43)	Gef. „ 63,4	„ 5,8	„ 30,7	„ 28,8%

Verseifung von XX zu XVII: Die Suspension von 1 g Methylester XX in 20 ml 1N Natronlauge wird 3 Std. unter Rühren gekocht, hierauf mit 20 ml Wasser versetzt, abgekühlt und mit 15 ml 2N Salzsäure kongosauer gestellt. Die Lösung wird mit Chloroform-Isopropanol (4:1) extrahiert, der organische Auszug gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die Hydroxysäure XVII kristallisiert aus Alkohol und wird aus Aceton umkristallisiert: Smp. 201–202° (Zers.); 730 mg.

O-Acetyl-Derivat von XX: 250 mg Methylester XX werden in 2 ml Pyridin mit 1 ml Acetanhydrid 20 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach dem Eindampfen der Lösung im Vakuum wird die O-Acetylverbindung aus Methanol umkristallisiert: Smp. 178–179°. UV.-Spektrum wie bei XX. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{max}}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2}/\text{cm}^{-1} = 1730$ (AcO, COOCH₃).

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_9$ (458,47)	Ber. C 62,9	H 5,7	O 31,4%	Gef. C 63,2	H 6,0	O 31,6%
---	-------------	-------	---------	-------------	-------	---------

b) *Reduktion von 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-oxo-6,7-methylenedioxy-tetralin-2-carbonsäure-methylester (XXII) mit Natriumborhydrid:* In die Lösung von 20 g Ketocarbonsäure-methylester XXII¹⁴⁾ in 400 ml Tetrahydrofuran und 200 ml Methanol werden unter Eiskühlung und Rühren portionenweise 20 g Natriumborhydrid eingetragen. Dann wird das Gemisch unter Rühren 2 Std. bei 0° bis 5° gehalten, hierauf durch vorsichtiges Zutropfen von 280 ml 2N Salzsäure kongosauer gestellt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Chloroform-Extrakt wird mit Wasser, verd. Soda und erneut mit Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Durch Kristallisation des Rohproduktes (20 g) aus Methanol wird der 4-Hydroxy-

tetralincarbonsäure-methylester (XX) erhalten. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol Smp. 180–181°; 13,25 g (66%).

Neben- und Folgeprodukte der Reduktion: Die beim Umkristallisieren des Rohprodukts resultierende Mutterlauge wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand (7 g) in Benzol gelöst und an einer Säule von 150 g Kieselgel chromatographiert. Aus dem Benzol-Durchlauf wurden durch fraktionierte Kristallisation folgende zwei Produkte erhalten:

1. 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-methylenedioxy-1,2-dihydronaphtoesäure-(2)-methylester vom Smp. 138–139° (aus Äther und Methanol); nach Smp., Misch-Smp., UV.- und IR.-Spektrum identisch mit dem Methylester XXIII des Dehydratisierungsproduktes der Hydroxysäure XVII (vgl. 2.1.2).

2. Anhydroverbindung XXIV des 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-2-hydroxymethyl-4-hydroxy-6,7-methylenedioxy-tetralins: kristallisiert aus Methanol; nach dem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Methanol Smp. 218–219°; 1,55 g. UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Alkohol}}/\log \epsilon = 290/3,65$. IR.-Spektrum: keine Bande im Frequenzbereich der Carbonylschwingung.

$C_{21}H_{22}O_6$	Ber. C 68,1	H 6,0	O 25,8	CH_3O 25,1%
(370,41)	Gef. „ 68,0	„ 5,8	„ 25,9	„ 24,4%

Aus dem Methylenchlorid-Durchlauf des Chromatogramms liessen sich die beiden an C-4 epimeren 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-methoxy-6,7-methylenedioxy-tetralin-2-carbonsäure-methylester XXV und XXVI isolieren. Das tiefer schmelzende Isomere kristallisiert aus Methanol: Smp. 149–150°; 250 mg. UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Methanol}}/\log \epsilon = 290/3,62$. IR.-Spektrum: $\nu_{\max}^{CH_2Cl_2} = 1730$ (COOCH₃).

$C_{23}H_{26}O_8$	Ber. C 64,2	H 6,1	O 29,7	CH_3O 36,0%
(430,46)	Gef. „ 64,0	„ 6,1	„ 29,4	„ 35,6%

Das höher schmelzende Isomere kristallisiert aus Alkohol: Smp. 160–161°; Misch-Smp. mit der epimeren Verbindung erniedrigt. UV.-Spektrum wie beim tiefer schmelzenden Isomeren. IR.-Spektrum: $\nu_{\max}^{CH_2Cl_2} = 1730$ (COOCH₃).

$C_{23}H_{26}O_8$	Ber. C 64,2	H 6,1	O 29,7	CH_3O 36,0%
(430,46)	Gef. „ 64,1	„ 6,1	„ 29,7	„ 35,3%

2.1.4. *Säurekatalysierte Verätherung von 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-hydroxy-6,7-methylenedioxy-tetralin-2-carbonsäure-methylester (XX) mit Methanol.* Die Suspension von 1 g Hydroxymethylester XX (2,4 mMol) in 30 ml Methanol wird mit 3 Tropfen konz. Schwefelsäure 2½ Std. unter Rückfluss gekocht, die Lösung hierauf im Vakuum auf ein kleines Volumen eingengt, mit Wasser verdünnt, mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase mit verd. Soda und Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Das rohe Reaktionsprodukt kristallisiert aus Methanol: Smp. 148–149°; 420 mg; nach dem Umkristallisieren aus dem gleichen Lösungsmittel: Smp. 150–151°; 370 mg; nach Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrum identisch mit dem tiefer schmelzenden Epimeren des 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-methoxy-6,7-methylenedioxy-tetralin-2-carbonsäure-methylesters (vgl. Folge- und Nebenprodukte der Reduktion des Ketocarbonsäure-methylesters XXII mit Natriumborhydrid, Abschnitt 2.1.3).

$C_{23}H_{26}O_8$	Ber. C 64,2	H 6,1	O 29,7	CH_3O 36,0%
(430,46)	Gef. „ 64,5	„ 6,1	„ 29,7	„ 35,6%

Der Mutterlaugenrückstand wird in Benzol gelöst und an einer Säule von 15 g Kieselgel chromatographiert. Die ersten drei der je 20 ml betragenden Fraktionen des Benzol-Durchlaufs enthalten den Methylester der 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-methylenedioxy-1,2-dihydronaphtoesäure-(2); Smp. 139–140° aus Methanol; 105 mg; nach Misch-Smp. und UV.-Spektrum identisch mit XXIII, vgl. 2.1.2.

Die folgenden Fraktionen des Benzol-Eluates liefern nach dem Eindampfen das aus Alkohol kristallisierende, höher schmelzende Epimere des 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-methoxy-6,7-methylenedioxy-tetralin-2-carbonsäure-methylesters; Smp. 160–161°; 45 mg.

2.1.5. *1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-hydroxy-6,7-methylenedioxy-tetralin-2-carbonsäure- γ -lacton (XIX).* – a) *Lactonisierung von XVII mit Acetanhydrid:* Man lässt die Lösung von 2 g 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-hydroxy-6,7-methylenedioxy-tetralin-2-carbonsäure (XVII) in 10 ml Pyridin

nach Zugabe von 5 ml Acetanhydrid 4 Std. bei Raumtemperatur stehen, dampft dann im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in Benzol auf und filtriert diese Lösung durch eine Säule von 20 g Aluminiumoxid. Nach dem Eindampfen des Durchlaufs wird das γ -Lacton aus Methanol kristallisiert. Smp. 196–197°; 1,4 g (73%). UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Alkohol}}/\log \epsilon = 292/3,64$. IR.-Spektrum: $\nu_{\max}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2} = 1770$ (Lacton).

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_7$	Ber. C 65,6	H 5,2	O 29,1	CH_3O 24,2%
(384,39)	Gef. „ 65,6	„ 5,3	„ 29,2	„ 23,6%

Das gleiche Lacton wird beim Erhitzen der 4-Hydroxy-tetralin-carbonsäure XVII mit Acetanhydrid allein in 40-proz. Ausbeute erhalten.

b) *Lactonisierung von XVII mit Dicyclohexylcarbodiimid*: Die Lösung von 4,02 g 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-hydroxy-6,7-methylenedioxy-tetralin-2-carbonsäure (10 mMol) in 50 ml Dioxan wird mit 2,1 g Dicyclohexylcarbodiimid 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt, hierauf vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff abfiltriert, das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft, das γ -Lacton aus Methanol kristallisiert und aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisiert. Smp. 196–197°; 3,15 g (81%).

2.2. 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-hydroxy-6,7-dimethoxytetralin-2-carbonsäure (VIII-2) und γ -lacton (XI-2). – 2.2.1. *Reduktion von 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-oxo-6,7-dimethoxy-tetralin-2-carbonsäure (VII-4; R = H) mit Natriumborhydrid*. Die Lösung von 4,16 g Ketocarbonsäure²¹⁾ (10 mMol) in 150 ml Wasser und 6 ml 2N Natronlauge wird nach der Zugabe einer Lösung von 2 g Natriumborhydrid in 50 ml Wasser 6 Std. bei Raumtemperatur gerührt, hierauf mit verd. Salzsäure kongosauer gestellt, mit Essigester extrahiert, die Essigester-Lösung mit Wasser ausgeschüttelt, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die Hydroxycarbonsäure kristallisiert aus Aceton: Smp. 181–182° (Zers.); 2,76 g (66%). UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Methanol}}/\log \epsilon = 212,5/4,72$ und 280/3,56. IR.-Spektrum: $\nu_{\max}^{\text{Nujol}} = 3470$ (OH), 1704 (COOH).

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_8$	Ber. C 63,1	H 6,3	O 30,6	CH_3O 37,1%
(418,45)	Gef. „ 63,3	„ 6,3	„ 30,4	„ 37,4%

1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-tetralin-2-carbonsäure-methylester (X-2): Der bei der Behandlung der Hydroxycarbonsäure VIII-2 mit ätherischer Diazomethanlösung gebildete Methylester kristallisiert aus Methanol: Smp. 157–158°. UV.-Spektrum wie bei der Hydroxysäure. IR.-Spektrum: $\nu_{\max}^{\text{Nujol}} = 3400, 3300$ (OH), 1730 (COOCH_3).

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_8$	Ber. C 63,9	H 6,5	O 29,6	CH_3O 43,1%
(432,47)	Gef. „ 64,0	„ 6,3	„ 29,5	„ 43,4%

O-Acetylderivat von X-2: aus Hydroxycarbonsäure-methylester X-2 mit Acetanhydrid in Pyridin bei 20° erhalten; aus Methanol Kristalle vom Smp. 132–133°. IR.-Spektrum: $\nu_{\max}^{\text{Nujol}} = 1722$ (AcO , COOCH_3), keine Hydroxylbande.

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_9$	Ber. C 63,2	H 6,4	O 30,4	CH_2O 39,2%
(474,51)	Gef. „ 63,3	„ 6,6	„ 30,0	„ 39,3%

2.2.2. *Lactonisierung der 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-tetralin-2-carbonsäure (VIII-2)*. – a) *Mit Acetanhydrid*: 1 g Hydroxysäure VIII-2 wird mit 10 ml Acetanhydrid 2 Std. unter Rückfluss gekocht; hierauf wird die Lösung im Vakuum abgedampft. Das 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-tetralin-2-carbonsäure- γ -lacton (XI-2) kristallisiert aus Methanol: Smp. 158–159°; 620 mg (65%). UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Methanol}}/\log \epsilon = 213/4,72$ und 279/3,54. IR.-Spektrum: $\nu_{\max}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2} = 1765$ (Lacton).

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_7$	Ber. C 66,0	H 6,0	O 28,0	OCH_3 38,8%
(400,43)	Gef. „ 65,7	„ 6,1	„ 27,9	„ 38,7%

b) *Mit Dicyclohexylcarbodiimid*: Die Lösung von 1,66 g Hydroxysäure (4 mMol) in 25 ml Dioxan wird nach der Zugabe einer Lösung von 0,83 g Dicyclohexylcarbodiimid (4 mMol) in 5 ml Dioxan 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Dicyclohexylharnstoff wird hierauf abfiltriert, das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft und das γ -Lacton aus Methanol kristallisiert. Smp. 159–160°; 1,29 g (80%).

2.3. 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-hydroxy-5,6,7-trimethoxy-tetralin-2-carbonsäure- γ -lacton (XI-1). Die Lösung von 4,16 g 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-oxo-5,6,7-trimethoxy-tetralin-2-carbonsäure

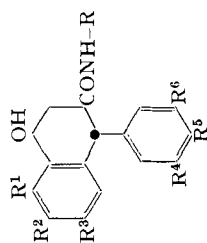


Tabelle 4. 1-Aryl-4-hydroxy-tetralin-2-carbonsäurehydrazide

Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Smp. (krist. aus)	Elementaranalyse				
										%	C	H	N	O
1	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃ O	CH ₃ O	-NH ₂	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₇ (432,47)	192–193° Z. (Methanol)	Ber. Gef.	61,1 61,0	6,5 6,4	6,5 6,8	25,9 25,7
2	H	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	-NH ₂	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₇ (432,47)	229–230° Z. (Alkohol-H ₂ O)	Ber. Gef.	61,1 61,1	6,5 6,7	6,5 7,4	25,9 25,8
3	H	-OCH ₂ O-	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	-NH ₂	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₇ (416,44)	232–233° Z. (Alkohol)	Ber. Gef.	60,6 60,3	5,8 5,5	6,7 7,0	26,9 27,0
4	H	-OCH ₂ O-	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	-N=CHCH ₃	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₇ (442,48)	199–200° Z. (Methanol)	Ber. Gef.	62,4 62,4	5,9 5,8	6,3 6,4	25,3 25,2
5	H	-OCH ₂ O-	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	-NHC ₂ H ₅	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₇ (444,49)	221–222° Z. (Methanol)	Ber. Gef.	62,2 61,9	6,3 6,3	6,3 6,6	25,2 24,9
6	H	-OCH ₂ O-	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	-N=CH(CH ₂) ₁₀ CH ₃	C ₃₃ H ₄₆ N ₂ O ₇ (582,75)	174–175° Z. (Alkohol)	Ber. Gef.	68,0 67,8	8,0 7,9	4,8 4,5	19,2 19,1
7	H	-OCH ₂ O-	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	-N=C<CH ₃ CH ₃	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₇ (456,50)	212–213° (Methanol)	Ber. Gef.	63,1 62,8	6,2 6,0	6,1 6,4	24,5 24,1
8	H	-OCH ₂ O-	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	-N=CHC ₆ H ₅	C ₂₉ H ₂₈ N ₂ O ₇ (504,55)	214–215° (Alkohol)	Ber. Gef.	66,7 66,9	5,6 5,6	5,6 5,8	22,2 22,4

(VII-3)²¹) (10 mMol) in 150 ml Wasser und 6 ml 2N Natronlauge wird nach der Zugabe einer Lösung von 2 g Natriumborhydrid in 50 ml Wasser 6 Std. bei Raumtemperatur gerührt; hierauf wird das Reaktionsgemisch mit verd. Salzsäure kongosauer gestellt, mit Essigester extrahiert, die Essigesterlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die nicht kristallisierende rohe Hydroxysäure wird mit 25 ml Acetanhydrid 1 Std. unter Rückfluss gekocht, die Lösung im Vakuum eingedampft, das γ -Lacton aus Äther kristallisiert und aus Methylenchlorid-Äther und Methanol umkristallisiert. Smp. 152–153°; 2,1 g (52%). UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max m}\mu}^{\text{Methanol}}/\log \epsilon = 278/3,70$. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{max cm}^{-1}}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2} = 1768$ (Lacton).

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_7$	Ber.	C 66,0	H 6,0	O 28,0	CH_3O 38,8%
(400,43)	Gef.	„ 65,7	„ 5,9	„ 27,9	„ 38,3%

2.4. 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-hydroxy-6,7-methylenedioxytetralin-2-carbonsäurehydrazid (XIII-3) (Tab. 4, Nr. 3). – 2.4.1. Hydrazinolyse von 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-hydroxy-6,7-methylenedioxy-tetralin-2-carbonsäure-methylester (XX). Das Gemisch von 10 g Hydroxysäure-methylester (vgl. 2.1.3), 100 ml Methanol und 20 ml wasserfreiem Hydrazin wird 1 Std. rückfließend gekocht. Der Ester geht vorerst in Lösung, dann beginnt aus der heissen Lösung das Hydrazid auszukristallisieren. Nach dem Abkühlen wird das Hydrazid abfiltriert, mit Methanol gewaschen und im Vakuum bei 100° getrocknet. Smp. 232–233° (Zers.); 8,4 g (84%). UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max m}\mu}^{\text{Alkohol}}/\log \epsilon = 292/3,66$. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{max cm}^{-1}}^{\text{Nujol}} = 3260, 3160$ (OH, NH), 1632 (CONH).

2.4.2. Hydrazinolyse von 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-hydroxy-6,7-methylenedioxy-tetralin-2-carbonsäure- γ -lacton (XIX). Die Suspension von 1 g γ -Lacton (vgl. 2.1.5) in 25 ml Methanol und 2 ml wasserfreiem Hydrazin wird 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Beim Abkühlen kristallisiert das Hydrazid. Smp. 232–233° (Zers.); 0,8 g. Das Produkt ist identisch mit dem Hydrazid aus dem Hydroxysäuremethylester XX.

2.5. Alkyliden-, Aralkyliden- und Alkyl-Derivate von 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-hydroxy-6,7-methylenedioxy-tetralin-2-carbonsäurehydrazid (XIII-3) (Tab. 4, Nr. 4–8). – Äthylidenhydrazid von XIII-3 (Tab. 4, Nr. 4). Die Suspension von 1 g Hydrazid in 15 ml Methanol wird nach der Zugabe von 0,5 ml Acetaldehyd (frisch destilliert) 15 Min. unter Rückfluss gekocht. Beim Abkühlen kristallisiert das Äthylidenhydrazid. Smp. 199–200° (sintert bei 185°); nach dem Umkristallisieren aus Methanol Smp. 200–202° (Zers.); 985 mg. UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max m}\mu}^{\text{Alkohol}}/\log \epsilon = 292/3,63$. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{max cm}^{-1}}^{\text{Nujol}} = 3220, 3080$ (OH, NH), 1658 (CONH).

Äthylhydrazid von XIII-3 (Tab. 4, Nr. 5). Die Lösung von 1 g Äthylidenhydrazid in 50 ml 90-proz. Alkohol wird mit 1 g Natriumborhydrid 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt, hierauf im Vakuum stark eingengt, mit Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wird mit Wasser ausgeschüttelt, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Äthylhydrazid kristallisiert aus Methanol und wird aus Chloroform-Methanol umkristallisiert. Smp. 221–222° (Zers.); 860 mg. UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max m}\mu}^{\text{Alkohol}}/\log \epsilon = 292/3,68$. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{max cm}^{-1}}^{\text{Nujol}} = 3240$ (OH, NH), 1642 (CONH).

1-Aryl-2-N,N-bis-(β -chloräthyl)-amino-tetraline

3. CURTIUS-Abbau der 1-Aryl-tetralin-2-carbonsäurehydrazide XII: Benzylurethane XXVII (Tab. 5) und 1-Aryl-2-amino-tetraline XXVIII (Tab. 6)

3.1. 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-2-amino-tetralin (Tab. 6, Nr. 4). – 3.1.1. Methode A: Azid $\rightarrow$ Benzylurethan $\rightarrow$ Amin. – Azid XXXIII: 4,16 g 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-tetralin-2-carbonsäurehydrazid (10 mMol) werden unter Rühren in 15 ml 2N Salzsäure und 25 ml Eisessig gelöst. Unter Kühlen mit Eis tropft man 10 ml 1N Natriumnitrit zu, giesst nach 10 Min. auf 200 g Eis, extrahiert mit Chloroform, schüttelt den Chloroform-Auszug mit Eiswasser, kalter Kaliumhydrogencarbonatlösung und Eiswasser aus, trocknet ihn über Natriumsulfat und dampft ihn im Vakuum bei 20° ein.

Benzylurethan XXXIV (Tab. 5, Nr. 4): Das rohe Azid wird in 20 ml Toluol aufgenommen und mit 5 ml Benzylalkohol 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Abdampfen im Vakuum wird das Benzylurethan XXXIV aus Alkohol kristallisiert. Smp. 178–179°; 4,2 g (83%). UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max m}\mu}^{\text{Alkohol}}/\log \epsilon = 212/4,78$; 282/3,62 und 286/3,60. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{max cm}^{-1}}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2} = 3400$ (NH), 1710 ($\text{NHCOOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$).

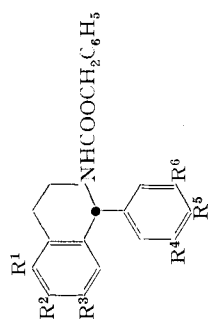


Tabelle 5. Carbenzoxy-Derivate der 1-Aryl-2-amino-tetraline

Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Brutto- formel (Mol.-Gew.)	Smp. (krist. aus)	Elementaranalyse				
									%	C	H	N	O
1	H	H	H	H	H	H	C ₂₄ H ₂₃ NO ₂ (357,45)	119–120° (Äther) 109–110° (Alkohol)	Ber.	80,6	6,5	3,9	9,0
									Gef.	80,4	6,6	4,0	9,2
2	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃ O	CH ₃ O	C ₂₈ H ₃₁ NO ₆ (477,56)	175–176° (CHCl ₃ -Alkohol)	Ber.	70,4	6,5	2,9	20,1
									Gef.	70,2	6,3	3,1	20,1
3	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃ O	CH ₃ O	C ₂₀ H ₃₃ NO ₇ (507,56)	147–149° (Alkohol)	Ber.	68,6	6,6	2,8	22,1
									Gef.	68,8	6,2	3,0	21,9
4	H	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	C ₂₈ H ₃₃ NO ₇ (507,56)	178–179° (CHCl ₃ -Alkohol)	Ber.	68,6	6,6	2,8	22,1
									Gef.	68,4	6,4	2,7	22,2
5	H	-OCH ₂ O-	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	C ₂₈ H ₂₉ NO ₇ (491,52)	182–183° (CHCl ₃ -Alkohol)	Ber.	68,4	6,0	2,8	22,8
									Gef.	67,9	6,0	3,4	22,8

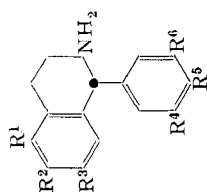


Tabelle 6. 1-Aryl-2-amino-tetraline

Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Derivat	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Smp. (krist. aus)	Elementaranalyse						
										%	C	H	N	O	Cl	CH ₃ O
1	H	H	H	H	H	H	Base	C ₁₆ H ₁₇ N (223,32)	67–68° (Petroläther)	Ber. 86,1	7,7	6,3				
										Gef. 86,1	7,8	6,5				
							Hydrochlorid	C ₁₆ H ₁₈ ClN (259,78)	280–281° Z. (Alkohol)	Ber. 74,0	7,0	5,4			13,6	
										Gef. 74,3	7,0	5,6			13,8	
2	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃ O	CH ₃ O	N-Acetyl-	C ₁₈ H ₁₉ NO (265,36)	175–176° (Alkohol)	Ber. 81,5	7,2	5,3	6,0			
										Gef. 81,3	7,1	5,2	6,0			
							Base	C ₂₀ H ₂₃ NO ₄ (343,43)	151–152° (Alkohol)	Ber. 69,9	7,3	4,1	18,6			36,1
										Gef. 69,5	7,5	4,6	18,9			36,3
							Hydrochlorid	C ₂₀ H ₂₆ ClNO ₄ (379,89)	270–272° Z. (H ₂ O-Alkohol)	Ber. 63,2	6,9	3,7	16,8	9,3		32,7
										Gef. 63,5	7,0	3,5	17,0	9,6		32,7
							N-Acetyl-	C ₂₂ H ₂₇ NO ₅ (385,47)	224–225° (Alkohol-H ₂ O)	Ber. 68,6	7,1	3,6	20,8			32,2
										Gef. 68,5	6,9	3,6	21,0			32,2

Tabelle 6. (Fortsetzung)

Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Derivat	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Smp. (krist. aus)	Elementaranalyse						CH ₃ O
										%	C	H	N	O	Cl	
3	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃ O	CH ₃ O	Base	C ₂₁ H ₂₇ NO ₅ (373,43)	101-102° (Alk.-Äther)	Ber. 67,5 Gef. 67,4	7,3 7,3	3,8 3,9	21,4 21,3			41,5 41,4
							Hydrochlorid	C ₂₁ H ₂₈ ClNO ₅ (409,90)	252-253° Z. (Alkohol)	Ber. 61,5 Gef. 61,3	6,9 6,9	3,4 3,2	19,5 19,8			37,8 37,6
							N-Acetyl-	C ₂₃ H ₂₉ NO ₆ (415,47)	191-192° (Alkohol)	Ber. 66,5 Gef. 66,2	7,0 7,1	3,4 3,4	23,1 23,3			
							Base	C ₂₁ H ₂₇ NO ₅ (373,43)	109-111° (Methanol-H ₂ O)	Ber. 67,5 Gef. 67,2	7,3 7,2	3,8 4,2	21,4 22,2			41,5 41,1
4	H	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	Hydrochlorid	C ₂₁ H ₂₈ ClNO ₅ (409,90)	277-279° Z. (Wasser)	Ber. 61,5 Gef. 61,6	6,9 6,9	3,4 3,5	19,5 19,9			37,8 37,9
							saures Maleinat	C ₂₃ H ₃₁ NO ₉ (489,51)	198-199° Z. (Aceton)	Ber. 61,3 Gef. 61,3	6,4 6,2	2,9 3,1	29,4 29,5			31,7 31,8
							N-Acetyl-	C ₂₃ H ₂₉ NO ₆ (415,47)	204-205° (Alkohol)	Ber. 66,5 Gef. 66,1	7,0 6,9	3,4 3,4	23,1 22,9			
							N-Benzoyl-	C ₂₈ H ₃₁ NO ₆ (477,54)	240-241° (CH ₂ Cl ₂ -CH ₃ OH)	Ber. 70,4 Gef. 69,9	6,5 6,5	2,9 3,0	20,1 20,6			
5	H	-OCH ₂ O-		CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	Base	C ₂₆ H ₂₉ NO ₅ (357,39)	152-153° (Alkohol)	Ber. 67,2 Gef. 66,8	6,5 6,5	3,9 4,2	22,4 22,1			26,0 25,5
							Hydrochlorid	C ₂₆ H ₂₄ ClNO ₅ (393,86)	274-275° Z. (H ₂ O-Alkohol)	Ber. 61,0 Gef. 60,5	6,1 6,0	3,6 3,3	20,3 20,2			23,6 23,5
							N-Acetyl-	C ₂₈ H ₂₈ NO ₆ (399,43)	227-228° (Alkohol-H ₂ O)	Ber. 66,2 Gef. 66,5	6,3 6,5	3,5 4,1	24,0 24,4			23,3 23,2

Hydrogenolyse des Benzylurethans XXXIV: Das Benzylurethan wird in 75 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 100 mg 10-proz. Palladiumkohle bei Raumtemperatur und Normaldruck in H_2 -Atmosphäre geschüttelt. Die Hydrierung ist rasch zu Ende. Hierauf wird filtriert, im Vakuum eingedampft und aus dem Rückstand die Base durch Ausschütteln mit verd. Natronlauge und Chloroform isoliert. Das rohe 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-2-amino-tetralin (XXXVII) wird im Kugelrohr destilliert: Sdp. $180^\circ/0,001$ Torr. Das farblose, zähflüssige Amin kristallisiert aus Methanol-Wasser. Smp. $109\text{--}111^\circ$; 2,85 g (76%). UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{Alkohol}/\log \epsilon = 214/4,65$ und $282/3,56$.

Hydrochlorid von XXXVII (Tab. 6, Nr. 4): Durch Neutralisation mit verd. Salzsäure aus dem Amin hergestellt; kristallisiert aus Wasser, Smp. $278\text{--}280^\circ$ (Zers.).

N-Acetylderivat von XXXVII (Tab. 6, Nr. 4): 250 mg Amin in 2 ml Pyridin werden mit 1 ml Acetanhydrid 1 Std. auf 100° erwärmt. Nach dem Eindampfen im Vakuum kristallisiert man die N-Acetylverbindung aus Alkohol. Smp. $204\text{--}205^\circ$. UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{Alkohol}/\log \epsilon = 213/4,73$ und $281/3,63$. IR.-Spektrum: $\nu_{\max}^{Nujol} = 3280$ (NH), 1640 (CONH).

3.1.2. *Methode B*: Azid $\rightarrow$ Methylurethan $\rightarrow$ Amin. – *Methylurethan XXXV*. Das nach 3.1.1 aus 4,16 g 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-tetralin-2-carbonsäurehydrazid (10 mMol) erhaltene rohe Azid wird in 20 ml Methanol 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Beim Einengen der Lösung beginnt das Methylurethan zu kristallisieren; nach dem Umkristallisieren aus Chloroform-Alkohol Smp. $190\text{--}191^\circ$; 3,55 g (82%). UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{Alkohol}/\log \epsilon = 212/4,67$ und $282/3,60$. IR.-Spektrum: $\nu_{\max}^{CH_2Cl_2} = 3400$ (NH), 1710 (NHCOOCH₃).

$C_{23}H_{29}NO_7$	Ber.	C 64,0	H 6,8	N 3,2	O 26,0	CH ₃ O 43,2%
(431,47)	Gef.	„ 64,0	„ 6,8	„ 3,5	„ 26,2	„ 43,3%

Verseifung des Methylurethans XXXV: 2 g Methylurethan werden in 40 ml Alkohol und 40 ml 40-proz. Natronlauge über Nacht unter Rückfluss gekocht. Hierauf stellt man die Lösung kongo-sauer und erwärmt sie 15 Min. auf dem Wasserbad. Nach dem Abkühlen extrahiert man die neutralen Anteile mit Chloroform, stellt die wässrige Phase alkalisch und schüttelt das Amin mit Chloroform aus. Aus Methanol-Wasser 320 mg (19%) vom Smp. $109\text{--}111^\circ$; nach Misch-Smp. und UV.-Spektrum identisch mit 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-2-amino-tetralin (XXXVII).

3.1.3. *Methode C*: Verkochen des Azids. 4,16 g 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-tetralin-2-carbonsäurehydrazid (10 mMol) werden wie unter 3.1.1 angegeben diazotiert. Die saure wässrige Lösung des Azids lässt man in 250 ml siedende 2N Salzsäure einlaufen, kocht noch 15 Min. unter Rühren, kühlt ab, stellt mit Lauge alkalisch und extrahiert mit Chloroform. Nach dem Waschen und Trocknen des Chloroform-Auszugs wird das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Aus Chloroform-Alkohol kristallisiert ein schwerlöslicher Neutralkörper, vermutlich N,N'-Bis-[1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-tetralyl-(2)]-harnstoff (XXXVIII): Smp. $255\text{--}256^\circ$; 1,7 g. UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{Chloroform}/\log \epsilon = 283/3,71$ und $287/3,69$. IR.-Spektrum: $\nu_{\max}^{CHCl_3} = 3380$ (NH), 1650 (NHCONH).

$C_{43}H_{52}O_{11}N_2$	Ber.	C 66,8	H 6,8	O 22,8	N 3,6	CH ₃ O 40,1%
(772,86)	Gef.	„ 66,7	„ 6,7	„ 23,0	„ 3,4	„ 40,1%

Aus der mit Salzsäure kongosauer gestellten Mutterlauge kristallisiert das Hydrochlorid XXXVI des Aminotetralins; nach dem Umkristallisieren aus Wasser Smp. $277\text{--}279^\circ$ (Zers.); 1,8 g (44%); identisch mit dem Hydrochlorid des 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-2-amino-tetralins (vgl. 3.1.1).

4. 1-Aryl-2-[N, N-bis-(β -hydroxyäthyl)-amino]-tetraline XXIX (Tab. 7)

1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-2-[N, N-bis-(β -hydroxyäthyl)-amino]-tetralin (Tab. 7, Nr. 4). 15 g 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-2-amino-tetralin (Tab. 6, Nr. 4), 150 ml Methanol und 15 ml Äthylenoxid werden in geschlossenem Gefäß über Nacht bei Raumtemperatur und anschliessend 2 Std. bei 60° gehalten. Hierauf wird die Lösung im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Chloroform aufgenommen, die organische Phase erschöpfend mit 10-proz. Weinsäure ausgeschüttelt, der wässrige Auszug mit gesättigter Pottasche-Lösung alkalisch gestellt, die Base erneut mit Chloroform extrahiert, die Chloroformlösung mit Wasser ausgeschüttelt, über Pott-

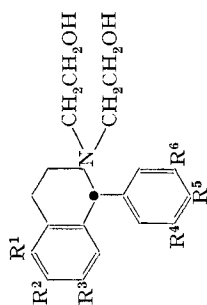


Tabelle 7. 1-Aryl-2-[N,N-bis-(β-hydroxyäthyl)-amino]-tetraline

Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Derivat	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Smp. (krist. aus)	Elementaranalyse				
										%	C	H	N	O
1	H	H	H	H	H	H	Base	C ₂₀ H ₂₅ NO ₂ (311,42)	133–134° (Methanol)	Ber.	77,1	8,1	4,5	10,3
										Gef.	77,3	8,0	4,4	10,2
2	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	CH ₃ O	Base	C ₂₄ H ₃₃ NO ₆ (431,54)	114–115° (CH ₂ Cl ₂ -Äther)	Ber.	66,8	7,7	3,2	22,2
										Gef.	66,6	7,7	3,2	21,9
3	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃ O	CH ₃ O	Base	C ₂₅ H ₃₅ NO ₇ (461,54)	95–96° (CH ₂ Cl ₂ -Äther)	Ber.	65,1	7,6	3,0	24,3
										Gef.	65,0	7,5	3,2	24,0
							Di-O-acetyl-	C ₂₉ H ₃₉ NO ₉ (545,61)	Sdp./Torr 225–230°/0,001	Ber.	63,8	7,2	2,6	26,4
										Gef.	64,1	7,1	3,6	26,3
4	H	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	Base	C ₂₅ H ₃₅ NO ₇ (461,54)	107–108° (Äther)	Ber.	65,1	7,6	3,0	24,3
										Gef.	65,6	7,4	3,2	24,3
							Di-O-acetyl-	C ₂₉ H ₃₉ NO ₉ (545,61)	Sdp./Torr 220°/0,001	Ber.	63,8	7,2	2,6	26,4
										Gef.	63,7	7,1	2,5	26,6
5	H	-OCH ₂ O-		CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	Base	C ₂₄ H ₃₁ NO ₇ (445,50)	208–209° (Alkohol)	Ber.	64,7	7,0	3,1	25,2
										Gef.	64,5	7,0	3,7	25,1
							Di-O-acetyl-	C ₂₈ H ₃₅ NO ₉ (529,57)	Sdp./Torr 215°/0,001	Ber.	63,5	6,7	2,7	27,2
										Gef.	63,7	6,5	3,6	27,7

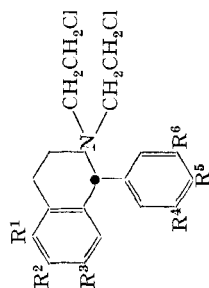


Tabelle 8. 1-Aryl-2-[(N,N-bis-(β-chloroäthyl)-amino]-tetraline

Nr.	R¹	R²	R³	R⁴	R⁵	R⁶	Derivat	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Smp. (krist. aus)	Elementaranalyse					
										%	C	H	N	O	Cl CH₃O
1	H	H	H	H	H	H	Base	C ₂₀ H ₂₃ Cl ₂ N (348,32)	80–81° (Petroläther)	Ber. 69,0 Gef. 69,1	6,7 6,6	4,0 4,5			20,4 20,3
2	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃ O	CH ₃ O	Base	C ₂₄ H ₃₁ Cl ₂ NO ₄ (468,42)	113–114° (Äther)	Ber. 61,5 Gef. 61,7	6,7 6,5	3,0 2,8	13,7 14,1	15,1 15,1	26,5 26,5
							Hydrochlorid	C ₂₄ H ₃₂ Cl ₃ NO ₄ (504,88)	196–198° Z. (CH ₃ OH-Aceton)	Ber. 57,1 Gef. 57,7	6,4 6,4	2,8 2,9	12,7 12,8	21,1 20,3	24,6 24,5
3	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃ O	CH ₃ O	Hydrochlorid	C ₂₅ H ₃₄ Cl ₃ NO ₅ (534,90)	166° Z. (Essigester)	Ber. 56,1 Gef. 56,2	6,4 6,4	2,6 2,7	15,0 15,5	19,9 19,2	29,0 29,1
4	H	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	Base	C ₂₅ H ₃₃ Cl ₂ NO ₅ (498,44)	123–124° (Äther-Petroläther)	Ber. 60,2 Gef. 60,0	6,7 6,7	2,8 2,9	16,0 16,1	14,2 13,9	31,1 29,9
							Hydrochlorid	C ₂₅ H ₃₄ Cl ₃ NO ₅ (534,90)	210–212° Z. (CHCl ₃ -Aceton)	Ber. 56,1 Gef. 55,9	6,4 6,3	2,6 2,8	15,0 15,0	19,9 20,2	29,0 28,1
5	H	-OCH ₂ O-		CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	Base	C ₂₄ H ₂₈ Cl ₂ NO ₅ (482,42)	139–140° (Aceton-CH ₃ OH)	Ber. 59,8 Gef. 59,9	6,1 6,0	2,9 2,9	16,6 16,7	14,7 14,5	19,3 19,2
							Hydrochlorid	C ₂₄ H ₃₀ Cl ₃ NO ₅ (518,86)	205–206° Z. (Alk.-Aceton)	Ber. 55,6 Gef. 55,3	5,8 5,6	2,7 3,0	15,4 15,6	20,5 20,5	17,9 17,8

asche getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Das Bis-hydroxyäthyl-amin kristallisiert aus Methanol als Solvat: Smp. 86–87°, und aus Äther ohne Lösungsmittel: Smp. 107–108°; 17,1 g (92%). UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Alkohol}}/\log \epsilon = 282/3,63$ und $286/3,62$. IR.-Spektrum: $\nu_{\max}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2} = 3500$ (OH).

Di-O-acetyl-Derivat (Tab. 7, Nr. 4). 0,8 g vorstehender Bis-hydroxyäthyl-amino-Verbindung werden in 5 ml Pyridin mit 3 ml Acetanhydrid über Nacht bei Raumtemperatur acetyliert. Nach dem Eindampfen der Lösung im Vakuum wird der Rückstand in Chloroform aufgenommen, die Chloroformlösung mit verd. Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. Die nicht kristallisierende Di-O-acetyl-Verbindung wird zur Analyse im Kugelrohr destilliert: Sdp. 220°/0,001 Torr. UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Alkohol}}/\log \epsilon = 211/4,82$ und $282/3,68$. IR.-Spektrum: $\nu_{\max}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2} = 1732$ (Acetoxy).

5. 1-Aryl-2-[N,N-bis-(β -chloräthyl)-amino]-tetraline XXXI (Tab. 8)

1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-2-[N,N-bis-(β -chloräthyl)-amino]-tetralin-hydrochlorid (Tab. 8, Nr. 4). Die Lösung von 15 g 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-2-N,N-bis-(β -hydroxyäthyl)-amino-tetralin (Tab. 7, Nr. 4) in 150 ml Methylenchlorid wird mit 10 ml Thionylchlorid unter Rühren 1 Std. auf 60° erwärmt; hierauf wird die hellgelbe Lösung im Vakuum schonend eingedampft und das Hydrochlorid der Stickstofflost-Verbindung aus Aceton kristallisiert: Smp. 210–212° (Zers.); 16,1 g (93%). UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Alkohol}}/\log \epsilon = 281/3,62$.

1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-2-[N,N-bis-(β -chloräthyl)-amino]-tetralin (Tab. 8, Nr. 4). Die Suspension von 15 g Hydrochlorid der Stickstofflost-Verbindung in Chloroform wird mit Eiswasser wiederholt ausgeschüttelt, die Chloroformlösung mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die Base kristallisiert aus Methanol: Smp. 123–124°; 12,3 g (88%). UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Alkohol}}/\log \epsilon = 214/4,70$ und $282/3,61$.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über die Synthese von Hydraziden der 1,2-*trans*-1-Aryl- und 1-Aryl-4-hydroxy-tetralin-2-carbonsäuren berichtet, die in Anlehnung an die Struktur der antimitotisch wirksamen Podophyllinsäurehydrazide verschiedenartig alkoxy-substituierte aromatische Ringe aufweisen. Aus den 1-Aryl-tetralin-2-carbonsäurehydraziden wurden ferner einige N,N-bis- β -Chloräthyl-Derivate der 1-Aryl-2-amino-tetraline (Stickstofflost-Verbindungen) hergestellt. Einige Ergebnisse der *in vitro* Prüfung der neuen Hydrazide und Stickstofflost-Verbindungen auf zellteilungshemmende Wirksamkeit werden mitgeteilt.

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien,
SANDOZ AG, Basel