

**Ein neuer Weg zum
6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalinon
- einem Zwischenprodukt der Steroidsynthese**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor rerum naturalium
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt dem Rat der Biologisch-Pharmazeutischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Diplomchemikerin Brit Hofmann
geboren am 01.11.1971 in Jena / Thüringen

Gutachter:

1. Prof. Dr. Dres. h.c. H. Oelschläger, Jena
2. Prof. Dr. G. Scriba, Jena
3. Prof. Dr. Chr. Noe, Wien

Tag der Doktorprüfung: 05.12.2001

Tag der öffentlichen Verteidigung: 19.12.2001

Die vorliegende Arbeit wurde von Juli 1996 bis Juni 2001 im Institut für Pharmazie der Friedrich-Schiller-Universität Jena unter Anleitung von Prof. Dr. Dres. h.c. H. Oelschläger angefertigt.

An erster Stelle danke ich meinem verehrten Lehrer, Prof. Dr. Dres. h.c. Herbert Oelschläger, für die Themenstellung, für wertvolle fachliche Ratschläge und für sein stetes Interesse am Fortgang meiner Arbeit.

Den Mitarbeitern des Institutes für Pharmazie bin ich für die freundliche Aufnahme, das gute Arbeitsklima und die immer kollegiale Hilfe im „Laboralltag“ verbunden.

Herrn Dr. Andreas Seeling danke ich insbesondere für seine Hilfestellung bei analytischen Problemen und die anregenden Diskussionen.

Bei Herrn Dr. Wolfgang Poppitz möchte ich mich für die immer rasche und kompetente Anfertigung zahlreicher GC- und GC-MS-Analysen bedanken und bei Herrn Uwe Beck für seine Hilfe bei technischen Problemen.

Herrn Dr. Stephan Pitter danke ich für die Anfertigung von GC-MS-, BET- und NMR-Analysen und für viele Hinweise zum Fachgebiet Katalyse.

Bei meinen Eltern möchte ich mich ganz herzlich für die Unterstützung bedanken, die mir meine Ausbildung ermöglicht hat.

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen	IV
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
Verzeichnis der Schemata	VII
1 Einleitung	1
1.1 Pharmazeutischer und industrieller Hintergrund der Dissertation	1
1.2 Die spezifische Problemstellung	7
2 Ergebnisse und deren Diskussion	9
2.1 Vorversuche zur Abschätzung der Aktivität und Selektivität von Hydrierkatalysatoren für die gestellte Problematik	9
2.2 Hydrierung von 2-Naphthol (<u>7</u>) zu 5,6,7,8-Tetrahydro-[2]naphthol (<u>8a</u>)	13
2.2.1 Einführung	13
2.2.2 Suche nach dem optimalen Übergangsmetallkatalysator (Art und Menge) sowie der Reaktionszeit	14
2.2.3 Suche nach dem optimalen Lösungsmittel	21
2.2.4 Suche nach förderlichen Zusätzen in verschiedenen Lösungsmitteln	21
2.2.5 Optimierung der Reaktionszeit in Verbindung mit der Temperatur	20
2.2.6 Optimierung des Wasserstoffdruckes	22
2.2.7 Suche nach der optimalen Konzentration der Hydrierlösung	23
2.2.8 Fehlerbetrachtung der Varianten zur Aufarbeitung der Hydrieransätze	23
2.2.9 Wiederverwendung der Edelmetallkatalysatoren	24
2.2.10 Beeinflussung des Hydrierverlaufes bei Einsatz verschiedener Produktionschargen des 2-Naphthols (<u>7</u>)	25
2.2.11 Versuche zur präparativen Aufarbeitung von Hydrieransätzen	26
2.3 Methylierung von 5,6,7,8-Tetrahydro-[2]naphthol (<u>8a</u>) zu 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (<u>9</u>)	27
2.3.1 Einführung	27

2.3.2	Vorversuche zur Abschätzung der Eignung der in die experimentelle Prüfung einbezogenen Verfahren	27
2.3.3	Eintopf-Synthese von 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (<u>9</u>) aus 2-Naphthol (<u>7</u>) durch Hydrierung mit nachfolgender Methylierung	30
2.3.4	Isolierung von 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (<u>9</u>) aus den Methylierungsansätzen durch präparative SC	30
2.3.5	Vergleich der Methylierungsvarianten unter finanziellen Aspekten	31
2.4	Oxidation von 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (<u>9</u>) zu 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalinon (<u>10</u>)	33
2.4.1	Einführung	33
2.4.2	Voruntersuchungen zur Oxidation der Referenzsubstanz <u>9</u>	33
2.4.3	Vergleich der Oxidationsmethoden unter ökonomischen Aspekten	35
3	Zusammenfassung	36
4	Experimenteller Teil	40
4.1	Ausgangsverbindungen	40
4.2	Hydrierung von 2-Naphthol (<u>7</u>) zu 5,6,7,8-Tetrahydro-[2]naphthol (<u>8a</u>)	41
4.2.1	Allgemeine Arbeitstechnik und Versuchsvorschrift	41
4.2.2	Vorversuche	42
4.2.3	Optimierungsversuche	43
4.2.4	Fehlerbetrachtung zur Aufarbeitung der Hydrieransätze	49
4.2.5	Wiederverwendung von Edelmetallkatalysatoren	49
4.2.6	Einfluß der Produktionschargen des 2-Naphthols (<u>7</u>) auf den Ablauf der Hydrierung	50
4.2.7	Präparative Aufarbeitung von Hydrierversuchen	51
4.3	Methylierung von 5,6,7,8-Tetrahydro-[2]naphthol (<u>8a</u>) zu 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (<u>9</u>)	53
4.3.1	Referenzversuche	53
4.3.2	Allgemeine Versuchsvorschriften	54
4.3.3	Eintopf-Synthese von <u>9</u> aus <u>7</u>	54
4.3.4	Präparative Aufarbeitung von <u>9</u> aus Methylierungsansätzen	55
4.4	Oxidation von 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (<u>9</u>) zu 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalinon (<u>10</u>)	56

4.5	6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalinon (<u>10</u>) aus 2-Naphthol (<u>7</u>) ohne Isolierung der Zwischenprodukte	57
4.6	Analytik	58
4.6.1	Dünnschicht- (DC) und Säulenchromatographie (SC)	58
4.6.2	Gaschromatographie (GC)	58
4.6.3	Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC)	59
4.6.4	GC-MS-Kopplung	59
4.6.5	Infrarotspektroskopie	59
4.6.6	BET-Methode	59
4.6.7	Elementaranalysen	59
4.6.8	Schmelzpunktbestimmung	60
5	Anhang	61
6	Literaturverzeichnis	73

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

$\varnothing_{\text{Säule}}$	Säulendurchmesser
A	Ausbeute
BET-Methode	Methode nach Brunauer, Emmett und Teller
DAC	Deutscher Arzneimittel-Codex
DC	Dünnschichtchromatographie
dc	dünnschichtchromatographisch
DMS	Dimethylsulfat
FID	Flammenionisationsdetektor
GC	Gaschromatographie
gc	gaschromatographisch
Gew.-%	Gewichtsprozent
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie
hR_F	= $R_F * 100$ (<i>retention value factor</i> R_F)
ICP	induktiv gekoppeltes Plasma
IR	Infrarotspektroskopie
LM	Lösungsmittel
MAK	Maximale Arbeitsplatz-Konzentration
MS	Massenspektroskopie
OMe	Methoxy
RP	<i>Reversed Phase</i>
RT	25°C
S	Selektivität
SC	Säulenchromatographie
sc	säulenchromatographisch
WLD	Wärmeleitfähigkeitsdetektor
t_R	Retentionszeit
U	Umsatz

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Gonan	1
Abb. 2	Struktur verschiedener Gestagene	4
Abb. 3	Allgemeine Formel der Gona-4,9(10)-diene	4
Abb. 4	Abhängigkeit der Produktzusammensetzung von der Katalysator- menge und der Reaktionszeit/-temperatur	11
Abb. 5	Abhängigkeit der Produktzusammensetzung vom Zusatz	11
Abb. 6	Umsatz (U) von <u>7</u> und Selektivität (S) zu <u>8a</u> in Abhängigkeit von der Katalysatorart/-menge	14
Abb. 7	Umsatz (U) von <u>7</u> und Selektivität (S) zu <u>8a</u> in Abhängigkeit von a) der Reaktionszeit und b) der Katalysatormenge (t = 3 h)	15
Abb. 8	Umsatz (U) von <u>7</u> und Selektivität (S) zu <u>8a</u> in Abhängigkeit von der Katalysatormenge	18
Abb. 9	Umsatz (U) von <u>7</u> und Selektivität (S) zu <u>8a</u> in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur	20
Abb. 10	Umsatz (U) von <u>7</u> und Selektivität (S) zu <u>8a</u> in Abhängigkeit vom H ₂ -Druck	22
Abb. 11	Ausbeute (A) an <u>8a</u> , Umsatz (U) von <u>7</u> und Selektivität (S) zu <u>8a</u> in Abhängigkeit von der Anzahl der Katalysatoranwendungen	24
Abb. 12	Ausbeute (A) an <u>9</u> , Umsatz (U) von <u>8a</u> und Selektivität (S) zu <u>9</u> in Abhängigkeit von den untersuchten Methylierungsmitteln	29
Abb. 13	Ausbeute (A) an <u>10</u> , Umsatz (U) von <u>9</u> und Selektivität (S) zu <u>10</u> in Abhängigkeit von den untersuchten Oxidationsmitteln	34
Abb. 14	Gaschromatogramm von <u>9</u> (DHW)	40
Abb. 15	Hyscho-Hydrierapparatur (1995)	41

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Zusammensetzung oral wirkender Kontrazeptiva ^[5]	2
Tab. 2	Hydrierungsprodukte von <u>11</u>	10
Tab. 3	Hauptnebenprodukte bei der Hydrierung von <u>7</u> mit Rh-PtO	16
Tab. 4	Hauptnebenprodukte bei der Hydrierung von <u>7</u> mit Rh/C	18
Tab. 5	Eintopf-Synthese von <u>9</u> aus <u>7</u>	30
Tab. 6	Isolierung von <u>9</u> aus drei verschiedenen Methylierungsansätzen	30
Tab. 7	Materialkosten (Chemikalien) der Methylierung von <u>8a</u> zu <u>9</u>	31
Tab. 8	Materialkosten (Chemikalien) der Oxidation von <u>9</u> zu <u>10</u>	35
Tab. 9	Hydrierung von <u>11</u>	42
Tab. 10	Versuche betreffend Katalysatorart/-menge sowie der Reaktionszeit	43
Tab. 11	Versuche betreffend Lösungsmittel	46
Tab. 12a	Versuche betreffend förderlicher Zusätze bei verschiedenen Lösungsmitteln	47
Tab. 12b	Versuche betreffend förderlicher Zusätze bei verschiedenen Lösungsmitteln	47
Tab. 13	Versuche betreffend Reaktionszeit in Verbindung mit der Temperatur	48
Tab. 14	Versuche betreffend H ₂ -Druck	48
Tab. 15	Versuche betreffend Konzentration der Hydrierlösung	48
Tab. 16	Fehlerbetrachtung	49
Tab. 17	Katalysatorwiederverwendung	49
Tab. 18	Bezogene 2-Naphthol-Chargen und Elementaranalysen	50
Tab. 19	Hydrierergebnisse mit den in Tab. 18 aufgeführten 2-Naphthol-Chargen	51
Tab. 20	Methylierungsansätze mit <u>8a</u>	53
Tab. 21	Methylierung des Katalysatorfiltrats (ca. 10%ige Lösungen)	54
Tab. 22	Oxidationsansätze mit <u>9</u>	56
Tab. 23	In situ Versuch zu <u>10</u>	57

Verzeichnis der Schemata

Schema 1	Darstellung von 17 α -Cyanomethyl-17 β -hydroxy-13 β -methyl-gona-4,9(10)-dien-3-on (<u>3</u>)	5
Schema 2	Darstellung von 3-Methoxy-8,14-seco-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-14,17-dion (Methylsecodion) bzw. 3-Methoxy-8,14-seco-13-ethyl-1,3,5(10),9(11)-gonatetraen-14,17-dion (Ethylsecodion)	5
Schema 3	Varianten zur Synthese von 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalinon (<u>10</u>)	7
Schema 4	Hydrierungsprodukte von <u>11</u>	9
Schema 5	Mögliche Produkte der Hydrierung von <u>7</u>	16

1 Einleitung

1.1 Pharmazeutischer und industrieller Hintergrund der Dissertation

Das Grundskelett der Steroide ist das Perhydro-cyclopenta[a]phenanthren (Gonan), von dem sich alle biochemisch und pharmazeutisch wichtigen Vertreter, nämlich die Sterine (Sterole), Gallensäuren, Sexualhormone, Corticoide, Cardenolide, Bufadienolide sowie die Steroid-Sapogenine und Steroid-Alkaloide ableiten lassen (Abb. 1).

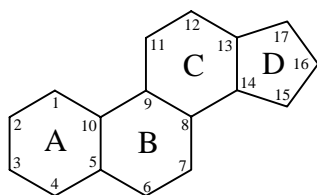


Abb. 1 Gonan.

Als Sexualhormone und Nebennierenrindenhormone beeinflussen die Steroide die Homöostase. Sie dienen als Leitstrukturen für die Entwicklung verbesserter Moleküle.^[1-3] Eine besondere Bedeutung kommt in der Bevölkerungspolitik den Kontrazeptiva zu. Im Vergleich mit lokalen mechanischen oder spermiziden Maßnahmen stellt ihre Anwendung die wichtigste Methode zur Geburtenkontrolle dar. Trotzdem werden in der BRD jährlich etwa 200.000 legale Schwangerschaftsabbrüche durchgeführt.^[4] Die Zahl der illegalen Abtreibungen kann nur geschätzt werden. Nach ihrem Angriffspunkt werden die Kontrazeptiva eingeteilt in:

- Ovulations-,
- Fertilisierungs- und
- Implantationshemmer.

Alle zeitlich später wirksamen Substanzen rechnen zu den Abortiva.

Die als Ovulationshemmer wirkenden oralen Kontrazeptiva wurden erstmalig 1959 als Enovid® in den USA und 1961 als Anovlar® in Deutschland eingeführt. Etwa 40% aller in der BRD reproduktionsfähigen Frauen (1999 waren das ca. 18,1 Mio., entsprechend 41% aller Frauen) wenden orale Kontrazeptiva an.^[4]

Die sogenannte „Pille“ enthält als Wirkstoffe synthetische Gestagene kombiniert mit synthetischen Estrogenen, wobei man abhängig von den Mengenverhältnissen zwischen einer Einphasen-, Zweiphasen- und Dreiphasen-Methode sowie der „Mini-Pille“ unterscheidet.^[5] Die vier genannten Methoden divergieren jedoch in der Zuverlässigkeit und in der Nebenwirkungsrate.^[6] Eine geringere Zuverlässigkeit wird durch einen höheren „Pearl-Index“ beschrieben, der als Zahl der Schwangerschaften (sogenannte „Versagerrate“) bezogen auf 100 empfängnisfähige Frauenjahre definiert wird. Bei

Methoden mit erhöhtem „Pearl-Index“ ($> 0,9$) wird entweder die Ovulation nicht gehemmt („Mini-Pille“ als reines Gestagen-Präparat) oder die Einwirkung des Präparates auf die Viskosität des Zervixschleimes (Sequenzpräparat) entfällt.^[5,7]

In Tab. 1 sind wichtige oral wirksame Kontrazeptiva zusammengestellt.

Tab. 1 Zusammensetzung oral wirkender Kontrazeptiva.^[5]

Estrogen	Dosis [μg] pro Tablette	Gestagen	Dosis [mg] pro Tablette	Handelspräparat
<i>I. Einphasenpräparate</i>				
Mestranol	150; 75; 100	Norethinodrel	9,85; 5; 2,5	Enovid ^{®[8];a}
Mestranol	80	Chlormadinonacetat	2	Ovosiston [®]
Ethinylestradiol	50	Norethisteronacetat	4	Anovlar ^{®[8];b}
Ethinylestradiol	30	Levonorgestrel	0,125	Minisiston [®]
Ethinylestradiol	30	Dienogest	2	Valette ^{®[8]}
Ethinylestradiol	30	Drospirenon ^[8,9]	3	Petibelle ^{®[8];c} Yasmin ^{®[8];d}
<i>II. Zweiphasenpräparate</i>				
Ethinylestradiol	50	Norethisteronacetat	0/1	Sequostat [®]
Ethinylestradiol	50	Lynestrenol	0,05/2,5	Lyn-ratiopharm Sequenz [®]
<i>III. Dreiphasenpräparate</i>				
Ethinylestradiol	30/40/30	Levonorgestrel	0,05/0,075/ 0,125	Triette [®] ; Trinor- diol [®] ; Triquilar [®] ; Trisiston [®]
<i>IV. „Mini-Pille“</i>				
-	-	Norethisteron	0,35	Micronovum [®]

^a Im Handel in den USA als Enovid 10 mg, Enovid 5 mg u. Enovid-E 21.

^b Im Handel in der Türkei.

^c Von der Fa. Jenapharm GmbH & Co. KG, 07745 Jena im Jahr 2000 neu eingeführt.

^d Von der Fa. Schering Deutschland GmbH, 10589 Berlin im Jahr 2000 neu eingeführt.

Aus Tab. 1 ist ersichtlich, daß als Estrogen-Komponente hauptsächlich Ethinylestradiol und noch selten Mestranol, der biologisch inaktive 3-Methylester des Ethinylestradiols, zum Einsatz kommt. Die Gestagendosis pro Tablette liegt heute dicht oberhalb der sogenannten Ovulationshemmdosis.

Um die Verhütungsmethode dem weiblichen Zyklus noch näher anzupassen, werden neue Gestagene entwickelt, Dosierungsschemata untersucht und klinische Studien zur Wirkungen von Gestagenen ohne synthetische Estrogen-Komponente bzw. in

Kombination mit natürlichen Estrogenen^[2] durchgeführt sowie neue Therapieschemata erprobt.^[4]

Der Einsatz der oralen Kontrazeptiva muß primär unter den Aspekt des sicheren („Pearl-Index“: 0,1 bis 0,9) und der reversiblen Ovulationshemmung^[10] mit guter Zykluskontrolle erfolgen. Trotz zahlreicher Kontraindikationen der „Pille“, wie z. B. kardiovaskulären Erkrankungen, Mammakarzinomen, akuten Leberstoffwechselstörungen u. a.,^[4,5] dürfen bei einer Risiko-Nutzen-Analyse die therapeutischen Möglichkeiten der „Pille“ nicht gering bewertet werden. Als medizinische Indikationen sind die Behandlung der Dysmenorrhö oder von Zyklusstörungen zu nennen. Dazu besitzen die Ovulationshemmer eine wichtige Schutzwirkung gegenüber entzündlichen Genitalerkrankungen sowie Ovarial- und Endometriumkarzinomen. Studien zeigen, daß die „Pille“ vor gutartigen Brustadenomen, aber auch vor Eisenmangelanämie schützt. Eine kombinierte Estrogen-/Gestagentherapie wird ebenfalls zur hormonellen Behandlung der Akne vulgaris bei Frauen angewendet.^[11]

Orale Kontrazeptiva haben seit den sechziger Jahren wesentliche demographische, gesellschaftliche und sozialpolitische Veränderungen bewirkt. In den letzten Jahren fokussierte sich die Forschung primär auf den Ersatz der Gestagen-Komponente in oralen Kontrazeptiva.

Hier nimmt das 1991 von der Fa. Jenapharm GmbH & Co. KG, 07745 Jena eingeführte Gestagen Dienogest (Valette[®]; Tab. 1; Abb. 2, 3) eine Sonderstellung ein, da es in sich sowohl strukturelle Merkmale der Gruppe der Nortestosteron-Derivate als auch Eigenschaften der Progesteron-Derivate vereint. Die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften korrelieren mit seinen Strukturmerkmalen. Als chemische Besonderheit weist das Dienogest eine 17 α -Cyanomethylgruppe auf, wobei die Substitution in 17 α -Stellung für die orale Bioverfügbarkeit von Bedeutung ist. Ring B des Steroidgerüsts besitzt eine zusätzliche Doppelbindung zwischen den C-Atomen 9 und 10.^[2]

Zahlreiche präklinische und klinische Studien sichern die Sonderstellung von Dienogest.^[2,12,13,14,15,16,17,18]

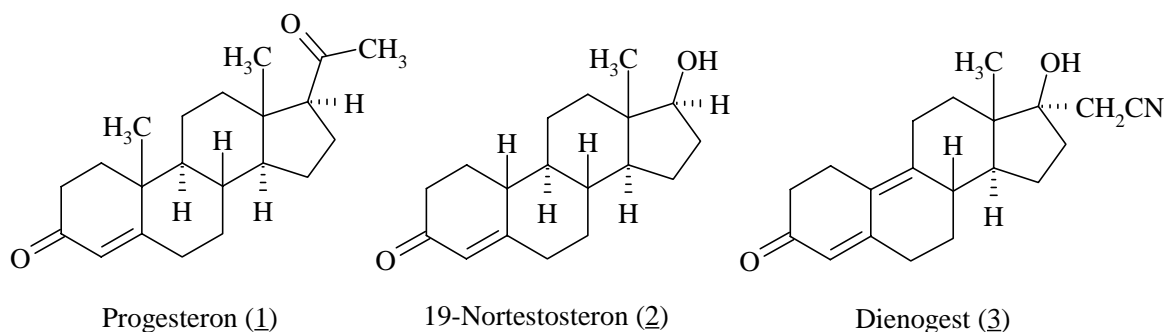


Abb. 2 Struktur verschiedener Gestagene.

Untersuchungen auf die progestagene Aktivität der sogenannten Gona-4,9(10)-diene (Abb. 3) nach oraler und subkutaner Applikation erfolgten nach der von McPhail angegebenen Methodik an infantilen Kaninchen.^[19]

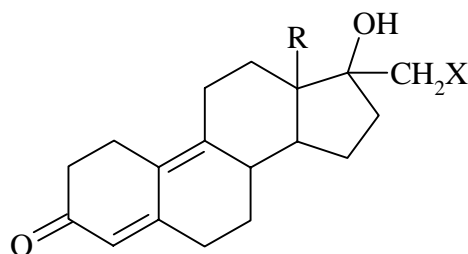


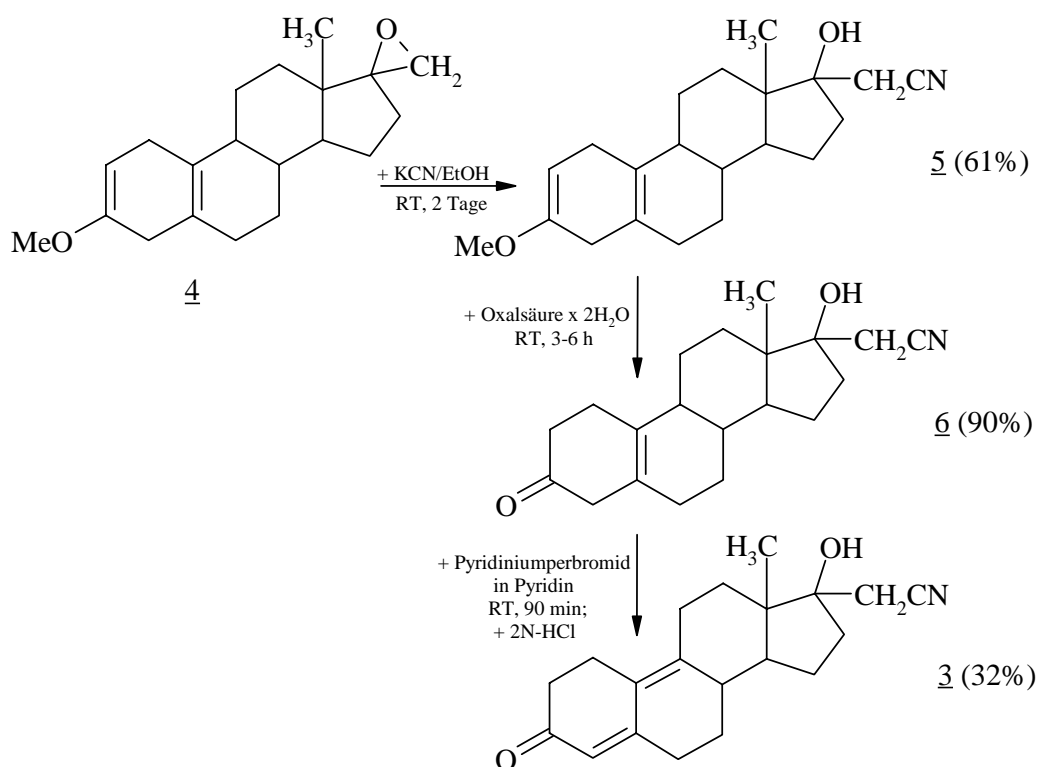
Abb. 3 Allgemeine Formel der Gona-4,9(10)-diene.

R = Alkylrest mit 1 bis 3 C-Atomen und

X = Cl, Br, F, N₃, SCN, CN, OH, OR' (R' = Alkyl), NH₂, subst. Aminogruppe, N-haltiger Heterozyklus

Der Vergleich der Ergebnisse mit bekannten Vertretern, wie z. B. Norethisteron, Norethisteronacetat, Ethinodioldiacetat oder d-Norgestrel, ergab, daß die zwei Verbindungen mit X = CN, R = CH₃ (Dienogest) und mit X = N₃, R = CH₃ (17 α -Azidomethyl-17 β -hydroxy-13 β -methyl-gona-4,9(10)-dien-3-on) hochwirksame Progestagene darstellen. Dienogest ist z. B. bezogen auf die ED (McPhail 2) - definiert als jene Gesamtdosis in mg/kg KG, die eine Transformation des proliferierten Endometriums entsprechend der Stufe 2 bewirkt - bei oraler Gabe rund 200 mal stärker als Norethisteronacetat^[20] und 10 mal stärker als d-Norgestrel wirksam.^[16,20]

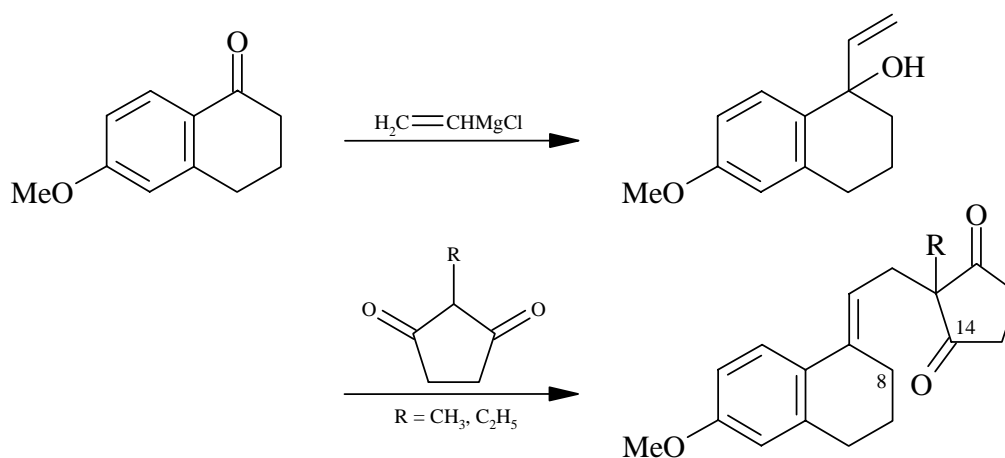
Die speziellen Schlußreaktionen der Synthese von Dienogest (3) zeigt Schema 1. Ausgehend von dem leicht darzustellenden Spiroepoxid (4)^[21,22] wird 5 durch nucleophilen Angriff am Epoxid erhalten. Der 3-Enolether wird katalytisch hydrogenisiert. Über das 5(10)-ungesättigte-Keton (6) wird das Gona-4,9(10)-dien (3) durch eine in einem Reaktionsschritt - ohne Isolierung - durchgeführte Halogenierung mit anschließender Dehydrohalogenierung erhalten.^[20,23]



Schema 1 Darstellung von 17 α -Cyanomethyl-17 β -hydroxy-13 β -methyl-gona-4,9(10)-dien-3-on (**3**).

Der vorausgehende Aufbau des Steroidgerüsts kann über die Methyl- bzw. Ethylsecodione nach dem in Schema 2 aufgeführten Syntheseweg^[24] oder über andere literaturbekannte Wege erfolgen.

Das Startmaterial 6-Methoxytetralon wird durch eine Grignard-Reaktion^[25,26] mit anschließender Michael-Addition zu Alkylsecodionen umgesetzt.

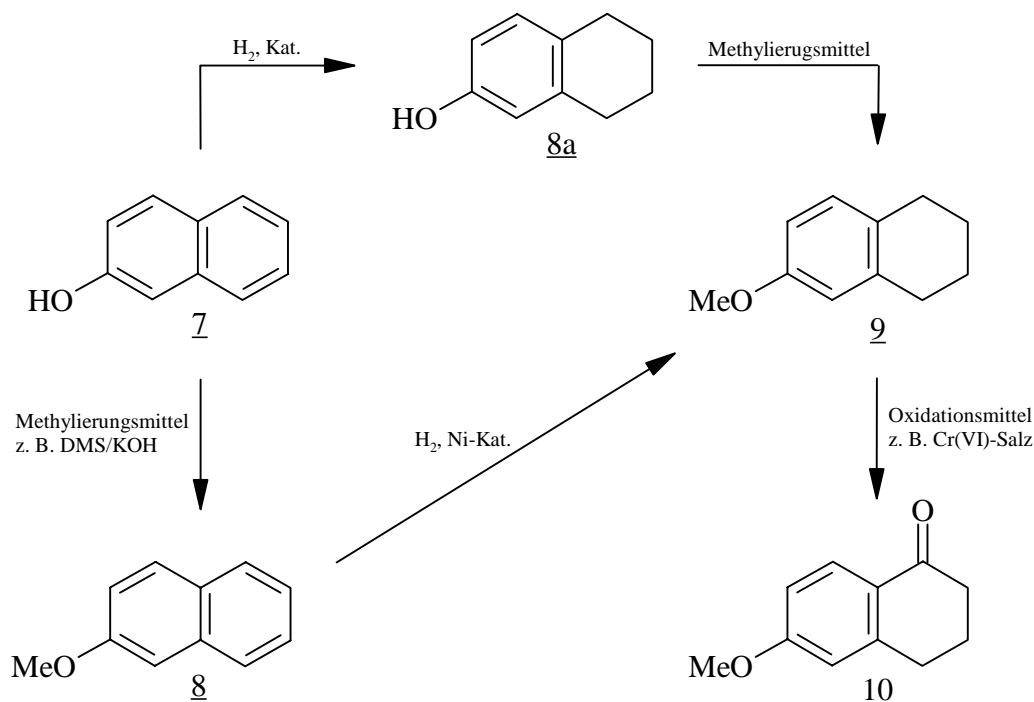


Schema 2 Darstellung von 3-Methoxy-8,14-seco-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-14,17-dion (Methylsecodion) bzw. 3-Methoxy-8,14-seco-13-ethyl-1,3,5(10),9(11)-gonatetraen-14,17-dion (Ethylsecodion).

6-Methoxytetralon nimmt also eine wichtige Schlüsselstellung in der Steroidsynthese ein.^[24,27-46] Jedoch ist seine technische Darstellung - wie in Kap. 1.2 aufgezeigt wird - wegen des Intermediats Nerolin-alt umweltbelastend.

1.2 Die spezifische Problemstellung

Durchweg wird als Syntheseweg zum 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalinon (10) (Schema 3) die Methylierung von 2-Naphthol (7)^[47-85] mit nachfolgender Hochdruckhydrierung von 2-Methoxynaphthalin (Nerolin-alt, 8) mit Nickel-Katalysatoren zu 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (9)^[86-88] gewählt, das dann mit Chrom(VI)-Salzen zu 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalinon (10) oxidiert wird.^[34,36,42,44,89-102]



Schema 3 Varianten zur Synthese von 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalinon (10).

In einem kürzlich für die ungarische Umweltbehörde in Vac (bei Budapest) erstellten Gutachten^[103] wurden die in der bisherigen Steroidsynthese (Schema 3) benötigten Verbindungen 9 und 10 als toxikologisch unbedenklich für den Menschen bewertet. Die akuten Toxizitätsdaten für 7 mit einer LD_{50} (oral, Ratte) = 1960 mg/kg und LD_{50} (dermal, Kaninchen) > 10.000 mg/kg,^[104] für 9 mit LD_{50} (i.g., Wistar-Ratte) > 2000 mg/kg^[103] sowie für 10 mit LD_{50} (oral, Ratte) > 2000 mg/kg und LD_{50} (dermal, Ratte) > 2000 mg/kg^[103] belegen diese Einstufung. Für die möglichen Zwischenprodukte 8 bzw. 8a liegen keine Daten zur Toxizität vor (Teratogenität, Mutagenität und Kanzerogenität). Zwischenprodukt 8 dient u. a. in der Parfümindustrie als Basisnote und wird vielfach bei der Produktion von Seifen verwendet,^[1] ferner als Repellent gegen Hunde, Katzen, Kaninchen, Vögel, Termiten u. a.^[105] Allerdings zeichnet sich 8 durch einen sehr intensiven, die Umwelt belästigenden Geruch aus, der sehr lange anhält.

Die Oxidation zu 10 mit Chrom-Salzen ist ökologisch bedenklich. Der MAK-Wert des eingesetzten Chrom(VI)-oxids beträgt $0,1 \text{ mg/m}^3$, es wird daher als stark giftig eingestuft. Es wirkt auf die intakte Haut und die Schleimhäute stark ätzend und kann zu Verdauungsstörungen sowie Leber- und Nierenschädigungen führen. Außerdem ist es ein Karzinogen.^[1,106,107]

Zwischenprodukt 8 könnte vermieden werden, wenn es gelänge, den Weg von 7 über 8a und 9 nach 10 - er wurde bisher für die Synthese zu 10 nicht beschrieben - mit technisch akzeptablen Ausbeuten zu realisieren.

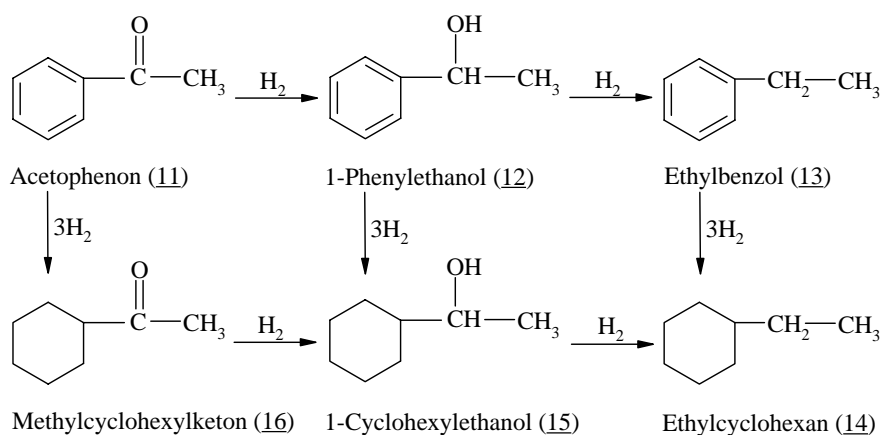
Daher bestand die Aufgabe der vorliegenden Dissertation darin, diese Synthese als Alternative zu den bisher in der Industrie praktizierten Wegen zu entwickeln und dabei ökonomische Aspekte und Umweltbelange zu berücksichtigen. Besonders für die erste Stufe sollten spezifische Katalysatoren gefunden, kurze Hydrierzeiten und optimale Ausbeuten erreicht werden. Ferner mußte zwangsläufig die Frage untersucht werden, ob Hydrierung und Methylierung in einer „Eintopf-Synthese“ zusammengefaßt werden können, also auf die Isolierung und Reinigung von 8a verzichtet werden kann.

Schließlich sollte auch untersucht werden, ob statt Chrom(VI)-Salzen unbedenklichere Oxidationsmittel eingesetzt werden können.

2 Ergebnisse und deren Diskussion

2.1 Vorversuche zur Abschätzung der Aktivität und Selektivität von Hydrierkatalysatoren für die gestellte Problematik

Acetophenon (11) kann bei der katalytischen Hydrierung in mehrere verschiedene Produkte überführt werden (Schema 4).



Schema 4 Hydrierungsprodukte von 11.

Ein entscheidender Einfluß wird von den Katalysatoren und den Reaktionsbedingungen ausgeübt. Mit der Modellsubstanz 11 sollten die Aktivitäten und Selektivitäten zahlreicher Edelmetallkatalysatoren verglichen und unter Bezug auf Literaturbefunde diskutiert werden. Außer mit Pt-Kontakten wurde 11 auch mit einem Pd-Katalysator umgesetzt. Für die angestrebte Hydrierung von 2-Naphthol (7) zu 5,6,7,8-Tetrahydro-[2]naphthol (8a) sollte bei den Tests das Schwergewicht auf die Ring-Hydrierung von 11 gelegt werden.

Brown et al. erreichten mit einem Pt-Oxid/Pt-Schwarz-Katalysator ($T = 70^{\circ}\text{C}$, $p(\text{H}_2) = 3 \text{ bar}$, $t = 12 \text{ h}$, alkoholischer HCl-Zusatz) quantitative Umsätze von 11 zu Ethylcyclohexan (14) neben Spuren von Ethylbenzol (13).^[108]

Durch eine katalytische Transferhydrierung an Pd/C (10% Pd) mit (+)-Limonen als Hydrid-Donor sowie z. B. FeCl₃ als Lewis-Säure-Promotor (Rückfluß, $t = 3\text{-}5 \text{ h}$) wurde nach Brieger und Fu 13 zu 100% erhalten.^[109] Pd/C (5% Pd) stellt im Vergleich zu Pt-Oxid, Rh/Al₂O₃ (5% Rh) und Raney-Ni den geeignetsten Katalysator zur Hydrierung von 11 zu 1-Phenylethanol (12) dar.^[110]

Rylander und Hasbrouck untersuchten die Hydrierung von 11 an geträgerten Metallen (Pd, Pt und Rh) sowie an einem ungeträgerten Rh(75%)-Pt-Oxid(25%) bei Normal-

bedingungen.^[111] Sie fanden eine deutliche Abhängigkeit der Produktzusammensetzung von der Art des eingesetzten Metalls. Während die Pd-katalysierte Umsetzung von 11 ausschließlich zur Reduktion und Hydrogenolyse der Carbonylfunktion führte, wird mit Rh-Kontakten - unter Erhalt der Ketofunktion - vorwiegend der aromatische Ring hydriert.^[112] Zwischen diesen beiden Grenzfällen liegt die Selektivität bei der Hydrierung mit Pt-Kontakten: Mit nur geringen Anteilen an Hydrogenolyseprodukten wurde mit Rh-Pt-Mischoxid (Rh-PtO) in Methanol eine hohe Ausbeute an 1-Cyclohexylethanol (15) beobachtet. Die Hydrierung an einem Pt/C-Katalysator in Methanol unter HCl-Zusatz verläuft mit einem Umsatz von 86% 11 unter Bildung von 70% 12, 9% Methylcyclohexylketon (16), 3% 13 sowie je 2% 14 und 15.

Zahlreiche Literaturstellen dokumentieren eine starke Beeinflussung der Hydrogenolyse durch saure oder basische Zusätze^[113-115] An Pd- und an Pt-Oxiden führen saure Zusätze, wie Essigsäure/HCl zu einer raschen Bildung von 13 und 14. Auch die von Lin und Mitarbeitern untersuchten geträgerten Pt-Kontakte zur Hydrierung von 11 in der Gasphase erbrachten ähnliche Ergebnisse: Mit bis zu 95% Selektivität, abhängig von der Basizität des eingesetzten Trägers, wird die Seitenkette reduziert.^[116]

In Tab. 9 (vgl. Kap. 4.2.2) sind die Ergebnisse der Voruntersuchungen aufgelistet. Katalysen mit PtO₂ (Tab. 2, Abb. 4) verlaufen nicht selektiv: Ohne Zusätze (Vers. I bis III, VII) werden 12 und 16 etwa zu gleichen Teilen gebildet (Schema 4).

Tab. 2 Hydrierungsprodukte von 11.
konstante Bedingungen: PtO₂; p (H₂) = 4 bar; LM: Methanol; 2-Naphthol-Charge 1 (Merck)

Vers.	Kat. [%]	T [°C]	t [h]	S(<u>12</u>) [%]	S(<u>13</u>) [%]	S(<u>14</u>) [%]	S(<u>16</u>) [%]
I	1	20	3	47	0	0	47
II	2	20	6	52	0	0	41
III	1	30	3	37	0	0	41
VII	1	30	6	41	0	0	53
IV ^a	1	30	3	18	65	11	0

^a Zusatz von 3 Tropfen 10%iger H₂SO₄

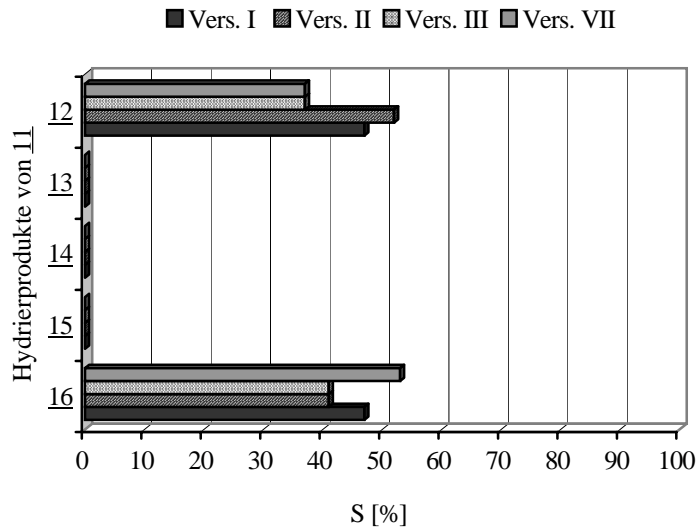


Abb. 4 Abhängigkeit der Produktzusammensetzung von der Katalysatormenge und der Reaktionszeit/-temperatur.
konstante Bedingungen: PtO_2 ; $p(\text{H}_2) = 4$ bar; LM: Methanol; 2-Naphthol-Charge 1 (Merck)

Die Erhöhung der Katalysatorkonzentration von 1% auf 2% PtO_2 sowie die Verdopplung der Reaktionszeit bewirken erwartungsgemäß eine Umsatzsteigerung um mehr als 20% (vgl. Kap. 4.2.2, Tab. 9). Signifikante Unterschiede in der Produktselektivität sind nicht zu erkennen.

Eine Hydrogenolyse der Carbonylfunktion tritt nur unter sauren Bedingungen ein. In Abb. 5 ist die Produktzusammensetzung der Versuche III und IV - mit unterschiedlichem pH-Wert der Hydrierlösung - einander gegenübergestellt.

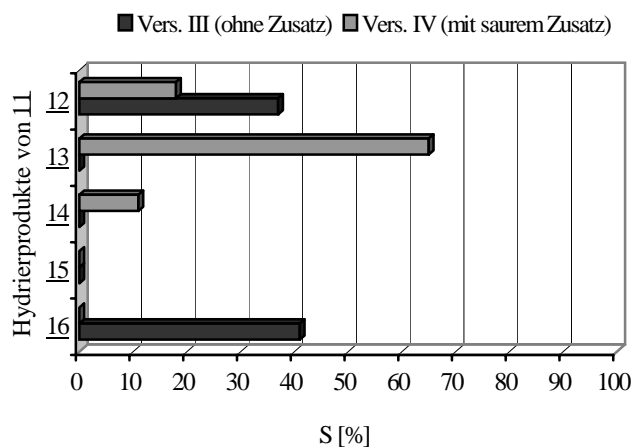


Abb. 5 Abhängigkeit der Produktzusammensetzung vom Zusatz (Vers. IV mit H_2SO_4 -Zusatz).
konstante Bedingungen: 1% PtO_2 ; $t = 3$ h; $T = 30^\circ\text{C}$; $p(\text{H}_2) = 4$ bar; LM: Methanol; 2-Naphthol-Charge 1 (Merck)

Der H₂SO₄-Zusatz (Vers. IV) bewirkt die Bildung weiterer Produkte: Neben 12 entstehen 13 als Hauptprodukt sowie 14, jedoch kein 16 (Tab. 2). Weiterhin wird ein quantitativer Umsatz von 11 erreicht (vgl. Kap. 4.2.2). Diese Hydrierung ist nicht hochselektiv, denn es dominiert die Seitenkettenhydrierung, wobei die hydrierte Carbonylfunktion zu 76% gespalten wird. Basische Zusätze, wie KOH und Pyridin (Vers. V und VI, vgl. Kap. 4.2.2, Tab. 9) bewirken einen starken Rückgang der Katalysatoraktivität, die zu einem geringen Umsatz von 11 mit teilweise aber recht hoher Selektivität an 12 führt.

Auch die katalytische Hydrierung mit Pd/C wird aufgrund der Voruntersuchungen als ungünstig für die Hydrierung von 7 eingeschätzt. Die Ergebnisse zeigen zwar sehr hohe Umsätze von 11, aber die Selektivität liegt vorzugsweise in der Reduktion der Seitenkette.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die angestrebte selektive Ring-Hydrierung von 7 mittels Pt- oder Pd-Katalysatoren nicht zu erwarten ist.

2.2 Hydrierung von 2-Naphthol (7) zu 5,6,7,8-Tetrahydro-[2]naphthol (8a)

2.2.1 Einführung

Zur Reduktion des aromatischen Ringes sind zahlreiche Verfahren bekannt. Es werden heterogen- und homogen-katalysierte Hydrierungen, Reaktionen mit komplexen Hydriden, Reduktionen mit löslichen Metall-Komplexen sowie Hydrierungen in ionischen Flüssigkeiten unterschieden.^[117,118] Als Nachteile von homogen-katalysierten Hydrierungen gelten der Einsatz von luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Übergangsmetall-Komplexen^[117c,119], die schwierige Katalysatorrückgewinnung sowie die Beladung der Reaktionsprodukte mit Katalysatorrückständen. Forcierte Reaktionsbedingungen (hoher p (H₂) und hohe Temperatur), einhergehend mit apparativem Mehraufwand, d. h. die Anwendung spezieller Autoklaventechnik, und typischerweise der Einsatz von Katalysatoren aus der 8. Nebengruppe, z. B. Raney-Ni, Pd, Pt/Al₂O₃, Ru und Rh, sind die Charakteristika der heterogen-katalysierten Hydrierung.^[120]

In dieser Untersuchung (vgl. Kap. 4.2.3) soll gezeigt werden, wie unter einfachen Reaktionsbedingungen 8a aus 7 durch heterogen-katalysierte Hydrierung erhalten werden kann.

Um den optimalen Umsatz an Edukt sowie eine optimale Selektivität an gewünschtem Reaktionsprodukt zu erzielen, wurde der Einfluß folgender Parameter im Detail untersucht, nämlich:

- Art und Menge des Übergangsmetallkatalysators (vgl. Kap. 4.2.3, Tab. 10),
- Reaktionszeit (Tab. 10),
- Lösungsmittel (Tab. 11),
- fördernde Zusätze in verschiedenen Lösungsmitteln (Tab. 12a, b),
- Reaktionszeit in Verbindung mit der Temperatur (Tab. 13),
- Wasserstoffdruck (Tab. 14) und
- Konzentration der Hydrierlösung (Tab. 15).

2.2.2 Suche nach dem optimalen Übergangsmetallkatalysator (Art und Menge) sowie der Reaktionszeit

Das wichtigste Kriterium für einen Katalysator ist seine Aktivität und diese korreliert primär mit der Oberfläche. Der Katalysator sollte daher in möglichst fein verteilter Form eingesetzt werden, wobei Träger-, „Schwarz“- und Skelett-Katalysatoren geeignete Formulierungen darstellen.^[118] In Tab. 10 (vgl. Kap. 4.2.3) sind die Ergebnisse aller untersuchten Katalysatoren in Abhängigkeit vom Mengenverhältnis zum eingesetzten Edukt 7 sowie in Abhängigkeit von der Hydrierzeit aufgeführt.

In den Versuchen 1 bis 19 wurden reine metallische Katalysatoren untersucht. Unter konstanten Versuchsbedingungen werden mit den Mohr-Katalysatoren (Vers. 15 bis 19) die besten Ausbeuten an 8a erhalten (Abb. 6).

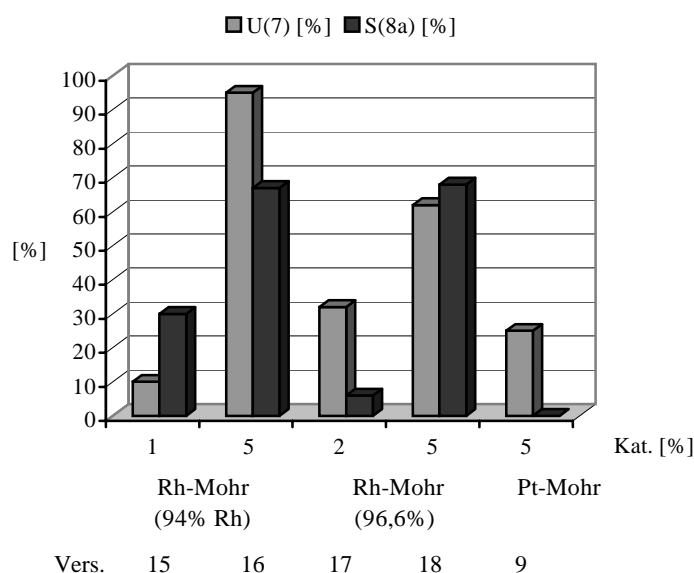


Abb. 6 Umsatz (U) von 7 und Selektivität (S) zu 8a in Abhängigkeit von der Katalysatorart/-menge.

konstante Bedingungen: t = 3 h; T = 50°C; p (H₂) = 4 bar; LM: Methanol;

Zusatz: 0,2 ml Eisessig; 2-Naphthol-Charge 1 (Merck)

Hierbei ist zu erkennen, daß erst mit 5% Rh-Mohr eine gute Selektivität zu 8a von 67% bis 68% d. Th. (Vers. 16, 18) erzielt wird. Es stellte sich eine Abhängigkeit der Aktivität von der spezifischen Oberfläche des eingesetzten Katalysators heraus (vgl. Kap. 4.2.3). Ein fast vollständiger Umsatz von 7 sowie eine gute Ausbeute an 8a wurde nur im Versuch 16 (vgl. Kap. 5, GC-Chrom. A1 und A2) gefunden.

Dagegen beschreiben Nishimura et al. mit den Platin-Gruppen-Metallen Selektivitäten zu 8a von 76% bis 84% bei deutlich drastischeren Versuchsbedingungen (T = 80°C, p (H₂) = 40-50 bar, in tert-Butanol als Lösungsmittel, ohne Angabe einer Reaktions-

zeit).^[121] Bereits in den 30iger Jahren fanden Hückel und Mitarbeiter das 8a als Hauptprodukt bei der Hydrierung von 7 mit Hexachloroplatin(IV)-säure als Katalysator ($T = 40-50^{\circ}\text{C}$, $p(\text{H}_2) = 2-3$ bar, $t = 15$ h, in Eisessig als Lösungsmittel).^[122] Diese Ergebnisse konnten im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden (vgl. Kap. 5, GC-Chrom. A3 und A4).

Unter den Metalloxid-Katalysatoren ist der Mischkatalysator Rh-PtO besonders gut geeignet. Es können mit nur 0,5% bis 1% Rh-PtO in 1-6 h bis zu 69% d. Th. 8a mit Selektivitäten bis 71% dargestellt werden (vgl. Kap. 5, GC-Chrom. A5). Die Versuche 21 bis 31 veranschaulichen den Einfluß der Katalysatormenge sowie der Reaktionszeit auf die Hydrierergebnisse (Abb. 7).

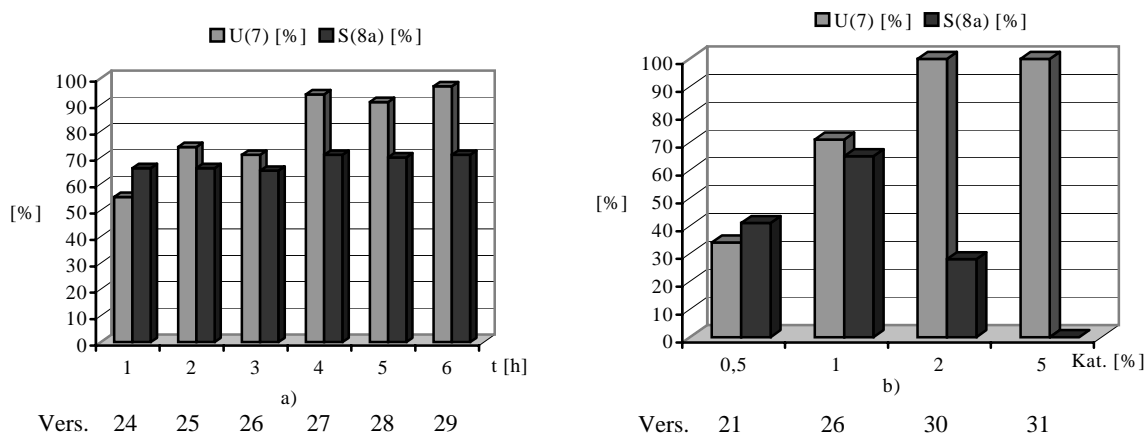
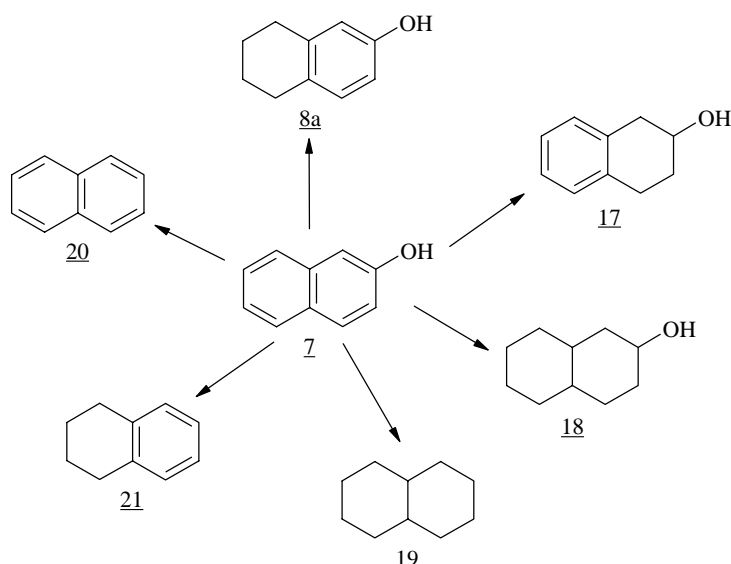


Abb. 7 Umsatz (U) von 7 und Selektivität (S) zu 8a in Abhängigkeit von
a) der Reaktionszeit (1% Rh-PtO) und b) der Katalysatormenge ($t = 3$ h).
konstante Bedingungen: Rh-PtO (45,92% Rh+20,45% Pt); $T = 50^{\circ}\text{C}$; $p(\text{H}_2) = 4$ bar;
LM: Methanol; Zusatz: 0,2 ml Eisessig; 2-Naphthol-Charge 1 (Merck)

Während bei einer Katalysatormenge von 1% Rh-PtO (Abb. 7a) die Erhöhung der Reaktionszeit keine wesentliche Änderung der Erhöhung der Selektivität zu 8a bewirkt, beeinflußt die Steigerung der Katalysatormenge (Abb. 7b) den Umsatz von 7 sowie die Selektivität zu 8a signifikant: Zu Beginn führt die Umsatzsteigerung ebenfalls zu einer Erhöhung der Selektivität an 8a, wobei die Zusätze ab 2% Rh-PtO zwar eine weitere Umsatzsteigerung bedingen, jedoch fällt die Selektivität zu 8a dann stark ab. GC-MS-Messungen zeigen, daß dieser Verlauf hauptsächlich aus der Weiterhydrierung, bevorzugt zu den cis- und trans-Decahydro-[2]naphtholen (18) (Schema 5, Tab. 3; vgl. Kap. 5, GC-Chrom. A6 bis A9) resultiert.



Schema 5 Mögliche Produkte der Hydrierung von 7.

Bei den anderen Nebenprodukten, wie 1,2,3,4-Tetrahydro-[2]naphthol (17), 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin (21) sowie cis- und trans-Decahydronaphthalin (19), wird keine merkliche Änderung der Konzentration gefunden. Die Stereomeren von 18 und 19 lassen sich jeweils aus den GC-Chromatogrammen bzw. aus den GC-MS-Spektren gut nachweisen.

Tab. 3 Hauptnebenprodukte bei der Hydrierung von 7 mit Rh-PtO.
konstante Bedingungen: t = 3 h; T = 50°C; p (H₂) = 4 bar; LM: Methanol;
Zusatz: 0,2 ml Eisessig; 2-Naphthol-Charge 1 (Merck)

Vers.	Kat. [%]	A(<u>17</u>) [%] ^a	A(<u>18</u>) [%] ^{a,b}	A(<u>19</u>) [%] ^{a,b}	A(<u>21</u>) [%] ^a
21	0,5	0,6	-	-	0,3
26	1	3	0,6	0,2	0,9
30	2	-	18	5	-
31	5	-	46	4	-

^a Mittelwerte; gc bestimmt (ohne Kalibrierung)

^b als cis-, trans-Isomerengemisch

Obwohl Pt-Oxid-Katalysatoren, wie z. B. der Adams-Katalysator sowie ein Pt-Oxid/Pt-Schwarz-Katalysator, in der Literatur als gute Niederdruck-Hydrierkatalysatoren beschrieben werden^[108,123], konnten bei den hier durchgeführten Untersuchungen mit Pt(IV)-oxid (Vers. 34) keine befriedigenden Ausbeuten an 8a erzielt werden.

Beim Einsatz des Adams-Katalysators zur Hydrierung von 7 unter Hochdruck-Bedingungen (T = 25°C, p (H₂) = 109 bar, t = 1 h, in Essigsäure als Lösungsmittel) entstehen nach Baker und Schuetz 89% trans-Decahydro-[2]naphthol, das wahrscheinlich

aus primär gebildetem 17 entsteht.^[123] Brown et al. erzielten mit dem o. g. Pt-Mischkatalysator (Pt-Oxid/Pt-Schwarz) unter recht milden Bedingungen ($T = 70^{\circ}\text{C}$, $p(\text{H}_2) = 3 \text{ bar}$, $t = 10 \text{ h}$, alkoholischer HCl-Zusatz) quantitative Ausbeuten an 8a.^[108]

Die durchgeführten Versuche zeigen auf, daß der PtO_2 -Katalysator hochselektiv in Richtung der Bildung von 8a wirkt. Für eine technische Applikation ist seine Aktivität (15% Umsatz in 3 h) - im Vergleich mit aktiveren Katalysatoren - jedoch deutlich zu gering, wie sich bei der Anwendung von Trägerkatalysatoren herausstellte.

Um deren Eignung zur Hydrierung von 7 unter nichtforcierten Bedingungen einschätzen zu können, wurden mehrere Metalle, auch im Gemisch (Vers. 63 bis 66) auf verschiedenen katalytisch inaktiven Trägern mit möglichst großer Oberfläche, wie Aktivkohle (Vers. 35 bis 49), Aluminiumoxid (Vers. 50 bis 55), Erdalkalisulfaten (Vers. 56 bis 59) bzw. -carbonaten (Vers. 60), Kieselsäure (Vers. 61) und Kieselgur (Vers. 62) getestet. Die besten Ergebnisse liefert die Hydrierung mit 5% Rh/ Al_2O_3 -Katalysator (Vers. 52; $T = 50^{\circ}\text{C}$, $p(\text{H}_2) = 4 \text{ bar}$, $t = 3 \text{ h}$, in Methanol als Lösungsmittel und Eisessig-Zusatz; vgl. Kap. 5, GC-Chrom. A10). Trotz der erhaltenen 77% d. Th. an 8a (mit 79% Selektivität) spielt für eine etwaige industrielle Anwendung dieses Katalysators die weitere Aufarbeitung des Hydrieransatzes eine entscheidende Rolle. Der oben eingesetzte Rh-Katalysator liegt nämlich nach der Hydrierung im Solvens in einer sehr fein verteilten Form vor. Er läßt sich quantitativ schlecht durch einfache Filtration von der Hydrierlösung abtrennen. Bei einer Filtration über Kieselgur mit mehrmaligem Nachspülen mit Lösungsmittel kommt es zu Verlusten an 8a sowie an nicht umgesetztem 7. Auf Zentrifugationsversuche wurde verzichtet. Vergleichbar gute Ausbeuten an 8a werden mit dem Rh/C-Katalysator erzielt: Mit nur 1% Rh/C (Vers. 36 bis 41; $T = 50^{\circ}\text{C}$, $p(\text{H}_2) = 4 \text{ bar}$, $t = 1-6 \text{ h}$, in Methanol als Lösungsmittel und Eisessig-Zusatz) erhält man bis 68% d. Th. an 8a bei einer Selektivität bis zu 77% (vgl. Kap. 5, GC-Chrom. A11 und A12). Die Versuche 38, 42 bis 45 weisen ebenfalls eine eindeutige Abhängigkeit der gebildeten Hydrierprodukte von der eingesetzten Katalysatormenge auf (Abb. 8, Tab. 4; vgl. Kap. 5, GC-Chrom. A13 bis A17).

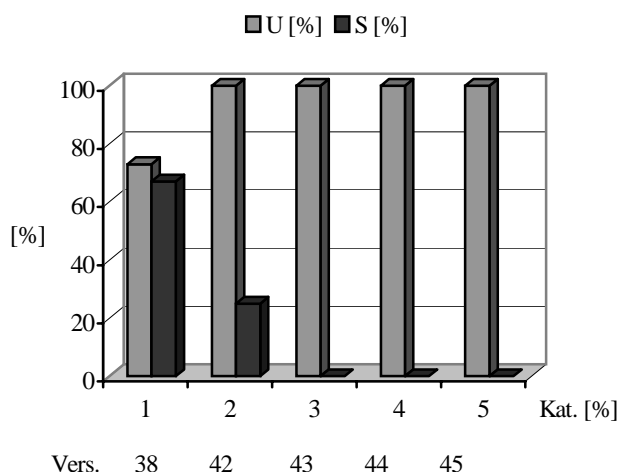


Abb. 8 Umsatz (U) von 7 und Selektivität (S) zu 8a in Abhängigkeit von der Katalysatormenge.
konstante Bedingungen: Rh/C (10% Rh); t = 3 h; T = 50°C; p (H₂) = 4 bar; LM: Methanol;
Zusatz: 0,2 ml Eisessig; 2-Naphthol-Charge 1 (Merck)

Mittels GC-MS-Untersuchungen wird neben dem starken Abfall der Selektivität zu 8a eine Zunahme der Isomeren von 19 sowie eine starke Zunahme der Isomeren von 18 nachgewiesen.

Tab. 4 Hauptnebenprodukte bei der Hydrierung von 7 mit Rh/C.
konstante Bedingungen: t = 3 h; T = 50°C; p (H₂) = 4 bar; LM: Methanol;
Zusatz: 0,2 ml Eisessig; 2-Naphthol-Charge 1 (Merck)

Vers.	Kat. [%]	A(<u>18</u>) [%] ^{a,b}	A(<u>19</u>) [%] ^{a, b}
38	1	0,3	0,3
42	2	10	9
43	3	37	10
44	4	35	11
45	5	41	12

^a Mittelwerte; gc bestimmt (ohne Kalibrierung)

^b als cis-, trans-Isomerengemisch

Im Vergleich dazu erreichen die ebenfalls in Tab. 10 (vgl. Kap. 4.2.3) aufgelisteten Trägerkatalysatoren sowie die Mischkatalysatoren Ausbeuten an 8a bis maximal 59% d. Th. mit Selektivitäten bis zu maximal 76%.

Auch in der Literatur wird die Anwendung zahlreicher Reaktionsvarianten mit Trägerkatalysatoren zur Hydrierung von 7 beschrieben. Quantitative Ausbeuten an 8a liefert die Hydrierung nach Mathe und Mitarbeitern.^[124] Es werden Metall-Katalysatoren auf verschiedene Träger der allgemeinen Formel [NR¹R²R³R⁴]⁺X⁻ aufgetragen und bei T = 60-65°C, p (H₂) = 4-5 bar, t = 5-6 h eingesetzt. Die Träger sind höhermolekulare

Tetraalkylammoniumsalze. Verglichen mit herkömmlichen Trägerkatalysatoren wird eine deutliche Verminderung der Reaktionszeit von $t = 24\text{-}32$ h auf $t = 5\text{-}6$ h ermöglicht. Chen et. al. erzielten unter Atmosphärendruck durch Einsatz des immobilisierten heterogenen Katalysators - $[\text{Al-N-Pt}]/\text{SiO}_2$ - ($T = 50^\circ\text{C}$, $t = 24$ h, in Ethanol als Lösungsmittel) Selektivitäten zu 8a von mehr als 80%.^[125] Als Nachteil dieser beiden letztgenannten Hydrierkatalysatoren erweist sich ihre aufwendige Darstellung.

Ein belgisches Patent beschreibt die Hydrierung an Pd/C (10% Pd) bei $T = 80^\circ\text{C}$, $p(\text{H}_2) = 5$ bar, $t = 1\text{-}16$ h, in Methanol als Lösungsmittel und saurem Milieu ($\text{pH} = 3$ bis 4) sowie unter Zusatz eines Promoters, wie Pt, Rh, Ru.^[126] Neben 70% bis 80% an 8a werden 18 und 17 als Nebenprodukte beschrieben. Hochdruck-Hydrierungen mit Edelmetallkatalysatoren (Pd, Pt usw.) auf anorganischen Trägern unter extremeren Bedingungen ($T = 85\text{-}90^\circ\text{C}$, $p(\text{H}_2) = 25\text{-}30$ bar, $t = 1$ h, in Methanol als Lösungsmittel und saurem bis neutralem Milieu) führten Baskeyfield et al. durch.^[127] Sie konnten bis zu 70% 8a isolieren. Ebenso wurden als Nebenprodukte 18, die isomeren Decahydronaphthalin-2-one und 17 analytisch nachgewiesen.

Eine weitere Arbeit erläutert Katalysen mit z. B. $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$ (5% Rh)^[112] die allerdings nicht zu 8a als Hauptprodukt führt. Es resultieren Isomeren-Gemische von 18 und Decahydronaphthalin-2-on mit bis zu 25% phenolischen Bestandteilen. Foreman und Stork^[128] setzten Pd/C (5% Pd) ein und fanden überraschenderweise nicht 8a sondern 17 neben 40% Tetrahydronaphthalin-2-on.

Weiterhin wurde von den Skelettkatalysatoren Raney-Ni zur Hydrierung von 7 eingesetzt. Zahlreiche Literaturstellen^[112,118,128,129] zeigen die Notwendigkeit hoher Wasserstoffdrücke ($p = 50\text{-}250$ bar) und hoher Temperaturen (bis 140°C) auf.

Im Gegensatz dazu diskutieren Tsukinoki et al. eine vereinfachte Methode zur Reduktion von z. B. 7 unter Anwendung einer Raney-Ni-Al-Legierung in verdünnter wässrig-alkalischer Lösung unter milden Bedingungen.^[130] Bei $T = 90^\circ\text{C}$, Normaldruck und unter Verzicht auf ein organisches Lösungsmittel werden nach 3,5 h 57% 8a bei einer Selektivität von 86% isoliert.

Die hier durchgeführten Versuche 67 bis 71 (vgl. Kap. 4.2.3, Tab. 10) zeigen eine verminderte Aktivität von Raney-Ni bei niedrigem H_2 -Druck auf. Es können nicht annähernd die in der Literatur beschriebenen Ausbeuten erreicht werden.

Als alternative Methode liefert die Elektrokatalyse, z. B. beschrieben von Miller und Christensen, die 7 an einer Rh/C-Kathode unter sehr milden Bedingungen ($T = 65^\circ\text{C}$, Normaldruck, in 0,2 M H_2SO_4 , ohne Angabe einer Reaktionszeit) zu 44% 8a

umsetzen.^[131] Die erhöhte Temperatur ist nötig, um die Löslichkeit von 7 in H₂O zu erhöhen. Nach den Autoren kommt die Hydrierung aufgrund einer Vergiftung der Elektrode bereits auf der Tetrahydro-Stufe zum Stillstand.

2.2.3 Suche nach dem optimalen Lösungsmittel

Hydrierungen in Lösung erweisen sich bei kleinen Substratmengen sowohl zur besseren Beherrschung der Hydrierwärmen als auch für die Katalysatorhandhabung und -rückgewinnung als vorteilhaft. Nachteile bei der Produktreinigung können durch eine Azeotrop-Bildung zwischen dem eingesetztem Lösungsmittel und dem Produkt auftreten. Als geeignete Lösungsmittel sind solche Solventien anzusehen, die sich unter den gewählten Hydrierbedingungen inert verhalten und auch den Katalysator nicht vergiften. Die Lösungsmittel können neben der Hydriergeschwindigkeit auch die Selektivität beeinflussen.^[118,132]

In Tab. 11 (vgl. Kap. 4.2.3) sind die unter konstanten Reaktionsbedingungen, für heterogene Hydrierungen mit Rh/C in unterschiedlichen Lösungsmitteln erhaltenen Resultate wiedergegeben. Vergleicht man die Ergebnisse der mit der gleichen 2-Naphthol-Charge durchgeführten Versuche (z. B. der Charge 1) so lassen sich mit den niederen Alkoholen, wie iso-Propanol (Vers. 79), Ethanol (Vers. 83) und Methanol (Vers. 38) die höchsten Selektivitäten zu 8a von 65% bis 67% erzielen. Versuch 82, mit n-Propanol als Lösungsmittel (2-Naphthol-Charge 3) weist zwar die höchste Selektivität zu 8a (79%) auf, jedoch ist die Ausbeute an 8a (44% d. Th.) bei einem Umsatz von 56% geringer. Die Hydrierungen der Charge 3 in iso-Propanol (Vers. 81) sowie in Methanol (Vers. 88) erreichen diese Selektivität an 8a nicht, aber es werden deutlich höhere Ausbeuten an 8a bis 65% d. Th. mit bis zu quantitativen Umsätzen von 7 gefunden.

2.2.4 Suche nach förderlichen Zusätzen in verschiedenen Lösungsmitteln

In der Literatur wird eine Beeinflussung der Hydrierung von 7 sowohl mit Ni-^[86,133,134] als auch mit Edelmetallkatalysatoren^[108,112,126,127] durch die Acidität des eingesetzten Lösungsmittels diskutiert. Unabhängig vom Katalysator fördern saure Zusätze, d. h. Zugabe von Essigsäure oder HCl bis zu einem pH = 1 bis 4, deren Aktivität und somit die Bildung von 8a.

Die Aufgabe bestand nun darin, diese Einflußgröße für die Hydrierung von 7 im gefundenen System zu optimieren. Bei den Katalysen mit Rh/C (vgl. Kap. 4.2.3,

Tab. 12a, Vers. 96 und 97) wird durch einen geringen H₂SO₄-Zusatz erwartungsgemäß die Selektivität zu 8a um 10% erhöht. Dagegen werden mit Rh-Mohr-Katalysatoren (Tab. 12b, Vers. 107 bis 109) unter Zusatz von H₂SO₄ oder Eisessig keine nennenswerten Selektivitätserhöhungen gefunden, jedoch ist die Aktivität der Katalysatoren signifikant höher und es resultieren gesteigerte Ausbeuten an 8a (84% d. Th.). Basische (z. B. KOH, verschiedene Amine oder Amide) und schwefelhaltige (z. B. Thiophen) Zusätze beeinflussen die Katalysatoreigenschaften von Rh-Kontakten nur unwesentlich, im Gegensatz zu Pt- und Pd-Kontakten.^[135]

2.2.5 Optimierung der Reaktionszeit in Verbindung mit der Temperatur

Die Aktivität des eingesetzten Katalysators und die Selektivität zum gewünschten Zielprodukt können durch die Reaktionstemperatur beeinflusst werden. Im allgemeinen steigt die Hydriergeschwindigkeit mit der Temperatur.^[118,132]

In Tab. 13 (vgl. Kap. 4.2.3) ist der Einfluß von Reaktionszeit und Temperatur auf den Umsatz von 7 und die Selektivität zu 8a dargestellt. Abb. 9 zeigt die Zunahme der Hydriergeschwindigkeit bei einer Temperaturerhöhung (Vers. 110, 112 und 114) und konstanter Reaktionszeit, die sich in einer Umsatzsteigerung von 7 um 10% und einer Selektivitätssteigerung zu 8a von 42% auf 49% widerspiegelt.

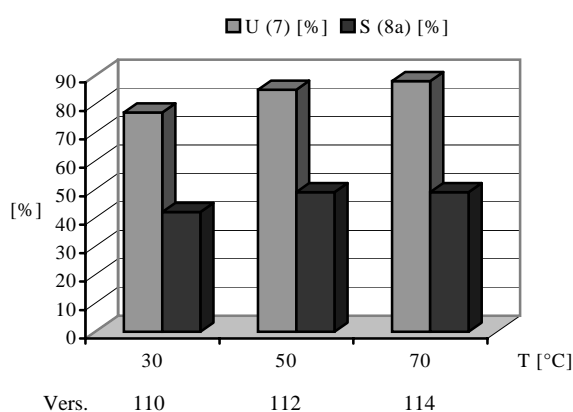


Abb. 9 Umsatz (U) von 7 und Selektivität (S) zu 8a in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur.
konstante Bedingungen: 0,5% Rh/C (10% Rh); t = 3 h; p (H₂) = 4 bar; LM: Methanol;
Zusatz: 0,2 ml Eisessig; 2-Naphthol-Charge 3 (Fluka)

Eine Verlängerung der Hydrierzeit von 3 h auf 6 h bei T = 30°C (Vers. 110 und 111) bzw. von 1 h auf 3 h bei T = 70°C (Vers. 113 und 114) führt ebenfalls zu keiner signifikanten

Umsatz- und Selektivitätssteigerung. Jedoch ist im Vergleich der Versuche bei 30°C und 70°C bei der erhöhten Temperatur eine deutlichere Zunahme von Umsatz (bei T = 30°C um 11%; bei T = 70°C um 16%) und Selektivität (bei T = 30°C um 5%; bei T = 70°C um 10%) festzustellen.

Zusammenfassend läßt sich bei der Hydrierung von 7 mit einem Rh/C-Katalysator kein besonderer Einfluß der Reaktionszeit und der -temperatur in dem untersuchten technisch relevanten Intervall auf den Umsatz von 7 und die Selektivität zu 8a erkennen.

2.2.6 Optimierung des Wasserstoffdruckes

Druckerhöhung bedingt eine Zunahme der Wasserstoff-Konzentration an der Katalysatoroberfläche. Die Hydriergeschwindigkeit steigt bis zu einem Grenzwert, an dem andere Faktoren, wie z. B. die Anzahl aktiver Zentren, eine übergeordnetere Rolle spielen. Bei höheren H₂-Drücken ist eine partielle und selektive Hydrierung grundsätzlich erschwert.^[118]

In Tab. 14 (vgl. Kap. 4.2.3) ist die Abhängigkeit des Umsatzes von 7 und der Selektivität zu 8a vom Anfangswasserstoffdruck wiedergegeben.

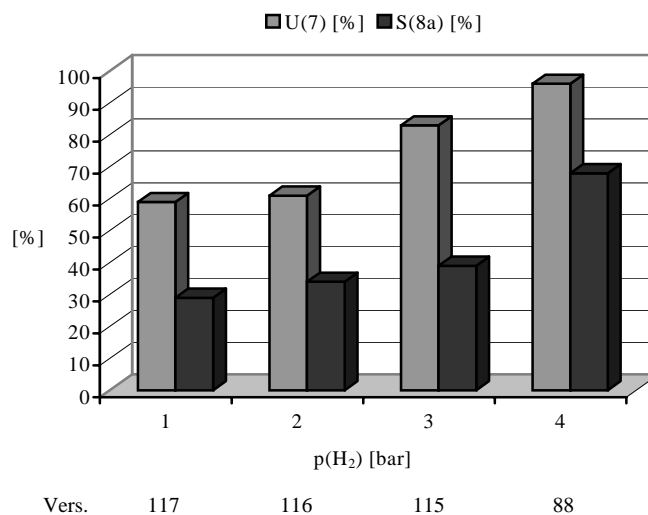


Abb. 10 Umsatz (U) von 7 und Selektivität (S) zu 8a in Abhängigkeit vom H₂-Druck. konstante Bedingungen: 1% Rh/C (10% Rh); t = 3 h; T = 50°C; LM: Methanol; Zusatz: 0,2 ml Eisessig; 2-Naphthol-Charge 3 (Fluka)

Abb. 10 zeigt einen deutlichen Einfluß des Wasserstoffdruckes auf die selektive Hydrierung von 7 bei Rh/C-Katalyse. Bei einer Druckerhöhung von 1 bar bis 4 bar steigt die Selektivität zu 8a von 29% auf 68%. Interessanterweise wird jedoch bei der

Hydrierung unter Normaldruck zwar ein Umsatz von 59% 7, allerdings bei verminderter Selektivität zu 8a (29%) gefunden (vgl. Kap. 5, GC-Chrom. A18 und A19).

Untersuchungen unter höheren Wasserstoffdrücken wurden nicht durchgeführt, weil eine Hochdruckhydrieranlage nicht zur Verfügung stand und seitens der kooperierenden pharmazeutischen Industrie ein solches Verfahren auch nicht gewünscht wurde.

2.2.7 Suche nach der optimalen Konzentration der Hydrierlösung

Die Versuchsreihe in Tab. 15 (vgl. Kap. 4.2.3) zeigt eine schwache Abhängigkeit der Ausbeute an 8a von den Konzentrationen an 7 und des Katalysators (Rh/C) in der Hydrierlösung. In verdünnten Lösungen, d. h. bei niedrigen Konzentrationen von 7 und dem eingesetzten Katalysator wird die Ausbeute an 8a um mehr als 10% erhöht, wobei ein Einfluß auf die Selektivität zu 8a nicht erkennbar ist. Der Ausbeuteverlust an 8a bei steigender Konzentration (Vers. 120 → Vers. 119 → Vers. 118) läßt sich nicht durch einen Anstieg der Nebenprodukte erklären.

Ähnliche Ausbeutesteigerungen bei Hydrierungen in verdünnteren Lösungen sind auch in der Literatur dokumentiert.^[126]

2.2.8 Fehlerbetrachtung der Varianten zur Aufarbeitung der Hydrieransätze

Heterogene Katalysatoren können nach Beendigung der H₂-Aufnahme leicht von der Reaktionslösung abgetrennt werden. Die einfachste Labormethode (Methode 1) ist die Filtration, während in der Technik Zentrifugieren und Absaugen die bevorzugten Verfahren darstellen. Abhängig von der Beschaffenheit und der späteren Weiterverarbeitung der Katalysatoren müssen die Eigenschaften der verwendeten Filter, wie z. B. Porengröße oder Veraschbarkeit, der Filtration angepaßt werden.

Nach der Hydrierung von 7 mit verschiedenen Edelmetallkatalysatoren konnte die in Kap. 4.2.1 beschriebene Filtration bis auf wenige Ausnahmen erfolgreich angewendet werden. Die Ansätze mit den Trägerkatalysatoren (vgl. Kap. 4.2.3; Tab. 10; Vers. 50 bis 59, 61 und 62), ausgenommen des Versuchs mit dem Katalysator Pd/CaCO₃ (Vers. 60), mußten über eine mit Kieselgur gefüllte Glasfritte G 4 mit anschließendem Spülen mit Lösungsmittel filtriert werden. Bei dem in Versuch 32 eingesetzten Osmium-Katalysator gelang keine Abtrennung nach den üblichen Methoden, weil OsO₄ im Primärschritt zu fein verteiltem Os-Mohr reduziert wird, das so nicht abfiltriert werden kann.

Um eventuell auftretende Verluste an gewünschtem Produkt 8a sowie an Edukt 7 erkennen und beseitigen zu können, wurde die Methode 1 einer anderen (Methode 2; vgl. Kap. 4.2.4), nämlich durch Absaugen der Lösung, gegenübergestellt. In Tab. 16 (vgl. Kap. 4.2.4) werden die beiden Aufarbeitungsmethoden anhand von zwei unterschiedlichen Katalysen mit Rh/C (Vers. 88 und 121) und Rh-PtO (Vers. 122 und 123) verglichen. Die Ergebnisse zeigen deutlich, daß die Methode 1 mit einem merklichen Verlust an Produkt und an Edukt verknüpft ist. Bei der Hydrierung an Rh-PtO verbessert sich durch Methode 2 daher die reale Ausbeute an 8a bis um 20% auf 76% d. Th. an 8a und die Selektivität zu 8a auf 87%.¹

2.2.9 Wiederverwendung der Edelmetallkatalysatoren

Bei der technischen Katalyse wird aus Kostengründen der mehrmalige Einsatz von Katalysatoren angestrebt. Hydriergeschwindigkeit, Ausbeute und Selektivität sowie die Katalysator-Regeneration müssen annähernd konform mit dem Primärversuch sein.^[132]

Kap. 4.2.5 zeigt die Untersuchungsergebnisse zur mögliche Wiederverwendung des Rh/C-Katalysators (Vers. 121 und 124) und des Mischkatalysators Rh-PtO (Vers. 123 und 125).

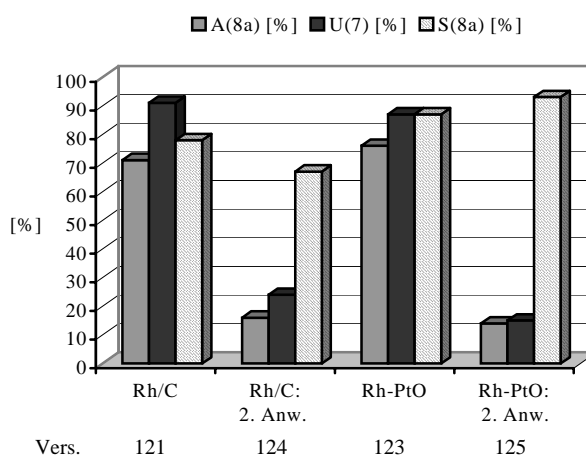


Abb. 11 Ausbeute (A) an 8a, Umsatz (U) von 7 und Selektivität (S) zu 8a in Abhängigkeit von der Anzahl der Katalysatoranwendungen.
konstante Bedingungen: 1% Katalysator; t = 3 h; T = 50°C; p (H₂) = 4 bar; LM: Methanol; Zusatz: 0,2 ml Eisessig; 2-Naphthol-Charge 3 (Fluka)

¹ Die praktische Ausführung mit der Beobachtung, daß während der Filtration nach Methode 1 über den Papierfilter bereits kristallisierende Rückstände zurückbleiben, steht mit diesem Befund im Einklang.

Abb. 11 offenbart einen deutlichen Ausbeute- und Umsatz-Verlust von mehr als 50% schon beim zweiten Einsatz beider Katalysatoren. Allerdings bleibt die Selektivität der Bildung von 8a im Rahmen von $\pm 10\%$ unverändert. Eine dritte Verwendung von Rh/C und Rh-PtO war aufgrund des bereits starken Aktivitätsverlustes nicht mehr sinnvoll.

2.2.10 Beeinflussung des Hydrierverlaufes bei Einsatz verschiedener Produktionschargen des 2-Naphthols (7)

Die von zwei Herstellern bezogenen drei Chargen von 7¹ wurden vor ihrer Anwendung gründlich analysiert und auf mögliche Verunreinigungen untersucht. Die Schmelzpunkte stimmen mit den im Analysenzertifikat angegebenen Werten gut überein. Über DC lassen sich in allen Chargen drei Fraktionen nachweisen ($hR_F = 77$, $hR_F = 69$ und $hR_F = 48$; Eluens nach DAC: Toluol/Ethylacetat/Ameisensäure = 75+24+1, [V/V]). Referenzsubstanzen zeigen auf den Hauptfleck mit $hR_F = 69$ als 7 und die Verunreinigung mit $hR_F = 77$ als 1-Naphthol. Die Substanzspezifikationen geben gc bestimmte Maximalkonzentrationen von 1-Naphthol zwischen 0,1% und 0,2% an. Das zweite Nebenprodukt konnte nicht identifiziert werden. Ein Vergleich der Infrarotspektren mit Literaturdaten zeigt eine Übereinstimmung der IR-Signale in Lage und Intensität (vgl. Kap. 5, IR-Spektren A20 bis A22). Die Elementaranalysen geben im Rahmen der Meßgenauigkeit die theoretischen Werte für 7 wieder. Auch flüssigchromatographische Analysen an einer RP-18-Säule ergeben 1-Naphthol als Verunreinigung. Während die Fluka-Charge keine weiteren Nebenprodukte enthält, zeigten die Merck-Chargen kleine Nebenfraktionen in Mengen zwischen 0,1% und 0,3%. Messungen an einer chiralen Säule (β -Cyclodextrin-Säule) lieferten ebenso keine zusätzlichen Informationen, wie Messungen mittels HPLC-MS-Kopplung. Eine Prüfung nach der Monographie für 2-Naphthol gemäß DAC 1998 ergab Unterschiede in den Eigenschaften und in der Reinheit (Farbvergleichslösung B₅ oder BG₅). Nur Charge 3 (Fluka) entsprach in Eigenschaften, Identität, Reinheit und Gehalt den Anforderungen.

Die geringfügigen Qualitätsunterschiede legten die Vermutung nahe, daß für die technische Produktion die drei Chargen gleichwertig sein sollten. Überraschenderweise ergaben sich jedoch bei den Hydrierungen wesentliche Unterschiede hinsichtlich der Ausbeute an 8a. Im Vergleich von Merck-Charge 1 (Vers. 38) und Merck-Charge 2 (Vers. 87) wurde mit Charge 2 ein signifikant verminderter Umsatz an 7 sowie eine um

¹ Zwei Chargen der Fa. Merck (Charge 1 und 2) und eine Charge der Fa. Fluka (Charge 3).

mehr als 20% verminderte Selektivität zu 8a beobachtet. Dagegen erbrachte die Hydrierung von 7 mit der Fluka-Charge 3 (Vers. 88) eine deutlich höhere Ausbeute an 8a (65% d. Th.) sowie eine Umsatzsteigerung von über 20% auf 96%. Eine höhere Produktselektivität wurde nicht beobachtet. Dieses Ergebnis legt nahe, daß eine unbekannte Verunreinigung in den Merck-Chargen den Ablauf der Hydrierung von 7 entscheidend beeinflußt.

Nach sc Reinigung (vgl. Kap. 4.2.6) der Merck-Charge 2 (Vers. 126 und 127) konnten Hydrierungen von 7 mit guten Ergebnissen durchgeführt werden: Es wurde eine signifikante Selektivitätssteigerung um 40% sowie eine Umsatzerhöhung um 25% erreicht. Die verbesserte Ausbeute an 8a gleicht dem Katalyseergebnis mit der Charge 3 (Fluka). Der fast quantitative Umsatz von 7 mit Charge 3 konnte allerdings nicht erreicht werden. Eine Selektivitätssteigerung um 10% wurde beobachtet.

Gespräche mit beiden Herstellern über die vorstehenden Ergebnisse erbrachten keine weitere Aufklärung, weil weder der Produktionsprozeß exakt beschrieben noch zusätzlich andere Daten bereit gestellt wurden.

2.2.11 Versuche zur präparativen Aufarbeitung von Hydrieransätzen

Nach den gesammelten Erfahrungen verläuft die präparative Aufarbeitung von Hydrieransätzen von 7 aus mehreren Gründen verlustreich, insbesondere wegen der Bildung von „Überreduktionsprodukten“. Auch die Abtrennung von nicht umgesetztem Ausgangsmaterial bereitet in unerwarteter Weise Probleme (vgl. Kap. 4.2.7).

Eine Perspektive stellt die Reaktionsfolge Hydrierung - Methylierung - Trennung dar (vgl. Kap. 2.3.4).

2.3 Methylierung von 5,6,7,8-Tetrahydro-[2]naphthol (8a) zu 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (9)

2.3.1 Einführung

In der Literatur sind zur Darstellung aliphatisch-aromatischer Ether zahlreiche Syntheseverfahren beschrieben. Sie können z. B.

- durch Wasserabspaltung aus Alkohol-Phenol-Gemischen unter Mitwirkung von H_2SO_4 , aromatischen Sulfonsäuren oder Kaliumhydrogensulfat,
- durch Anlagerung von Phenolen an Olefine unter Einwirkung von H_2SO_4 , Sulfonsäuren, BF_3 oder AlCl_3 ,
- durch Anlagerung von Phenolen an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen, Nitrile oder Sulfone und
- durch Alkylierung von Phenolen bzw. Phenolaten mit Alkylhalogeniden, Dialkylsulfaten, Arylsulfonsäureestern, alkylschwefelsauren Salzen, Estern organischer Säuren, Orthosäureestern, Chlorkohlensäureestern, aliphatischen Diazoverbindungen oder quartären Ammoniumbasen sowie durch Hydroxyalkylierung mit Kohlensäureethylestern

dargestellt werden.^[136]

2.3.2 Vorversuche zur Abschätzung der Eignung der in die experimentelle Prüfung einbezogenen Verfahren

Die ausgewählten Methoden sollten unter dem Aspekt ihrer praktischen Durchführbarkeit, des Zeit- und Kostenaufwandes sowie der Umsatz- bzw. Ausbeuteoptimierung verglichen werden. Ein weiterer Gesichtspunkt war die Eignung des nach der Hydrierung erhaltenen Rohproduktes 8a zur Methylierung. Zunächst wurden in Versuchsreihen Methylierungsexperimente unter Variation verschiedener Parameter mit der Referenzsubstanz 8a durchgeführt. Diese Versuche sind in Tab. 20 (vgl. Kap. 4.3.1) zusammengestellt.

Ein häufig eingesetztes Verfahren zur Darstellung von Methylethern $(\text{ROCH}_3)^{[29,36,53,57,58,70-73,94,95,98,137-145]}$ ist die Methylierung mit Dimethylsulfat (vgl. Kap. 2.3.1d) im alkalischen Milieu (Gleichung 1).



Im Vergleich mit Methyljodid erlaubt Dimethylsulfat als reaktives, billigeres und höhersiedendes Alkylierungsmittel das Arbeiten in offenen Gefäßen. Ein Nachteil ist die

unerwünschte hydrolytische Spaltung von Dimethylsulfat in wäßrig-alkalischer Lösung, die in der Regel einen Überschuß des toxischen Reagenz erfordert.^[58,69,71,137] Die Methylierung kann nach allgemeiner Versuchsvorschrift aus der Literatur in wäßrigem Milieu (vgl. Kap. 4.3.1, Tab. 12, Vers. 1) einen quantitativen Umsatz von 8a mit sehr hohen Ausbeuten an 9 von 98% d. Th. liefern, während laut Organikum nur 73% methyliert werden.^[137] Methylierungen in Methanol (vgl. Kap. 4.3.1, Tab. 20, Vers. 2.1) bzw. in 1,4-Dioxan (Vers. 2.2) - bezogen auf 3-Methoxy-D-homoestra-1,3,5(10),8,14-pentaenon bzw. 8 - führen erst bei Erhöhung der Reaktionszeiten von 5 h auf 16 h bzw. von 1,5 h auf 96 h zu brauchbaren bis sehr guten Ausbeuten (67% bzw. 99% d. Th. 9). Ein weiteres preiswertes und weniger toxisches Methylierungsreagenz ist Dimethylcarbonat (vgl. Kap. 2.3.1d, Gleichung 2).^[69,146,147]



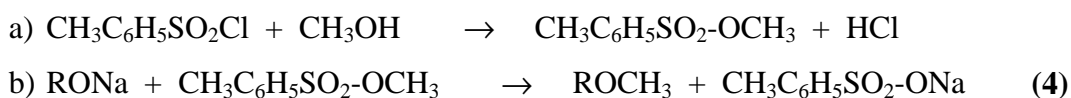
Die bei der Alkylierung mit Estern starker anorganischer Säuren (z. B. Dimethylsulfat oder Methyljodid) aufwendigen Neutralisations- und Aufarbeitungsschritte sind nicht notwendig. Akzeptable, in Übereinstimmung mit der Literatur stehende Ergebnisse (bezogen auf 8), konnten erst durch eine Reaktionszeiterhöhung auf 120 h (90% d. Th. an 9 bei 97%igem Umsatz) erhalten werden (vgl. Kap. 4.3.1, Tab. 20, Vers. 3).

Diazomethan (vgl. Kap. 2.3.1d) ist nicht nur wegen seiner Toxizität sondern besonders aufgrund seiner Explosivität ein technisch schwierig zu handhabendes Methylierungsmittel (Gleichung 3).



Dagegen stellt Trimethylsilyldiazomethan ein stabiles und sicheres Reagenz zur Einführung einer C₁-Einheit dar. Eine quantitative Ausbeute (bezogen auf 8) wird bei Verdopplung der in der Literatur angegebenen Reaktionszeit erreicht. In Versuch 4 (vgl. Kap. 4.3.1, Tab. 20) wurden immerhin 90% d. Th. 9 bei einem Umsatz an 8a von 94% erhalten.

Größere technische Bedeutung hat die Alkylierung mit p-Toluolsulfonsäurealkylestern^[148,149] (vgl. Kap. 2.3.1d), die sich nach Gleichung 4 zu Phenolethern umsetzen lassen.



In Versuch 5.1 (vgl. Kap. 4.3.1, Tab. 20) wird 9 mit aus p-Toluolsulfochlorid in situ erzeugtem p-Toluolsulfonsäuremethylester dargestellt.^[149] Die in der Literatur fixierten Ergebnisse (96%) für Ethyl-2-naphthylether lassen sich für 8a nicht erreichen. Bei einem fast quantitativen Umsatz von 8a (98%) wurde 9 in 63%iger Ausbeute (Stufe b) erhalten, was in guter Relation zu der nach Literaturangaben maximal erreichbaren Ausbeute an isoliertem p-Toluolsulfonsäuremethylester (Stufe a) von 70% steht.^[148] Setzt man den reinen Sulfonsäureester zur Methylierung ein (vgl. Kap. 4.3.1, Tab. 20, Vers. 5.2), so erhält man bei quantitativem Umsatz von 8a 98% d. Th. an 9.

Nach der Literatur gelingt die Veretherung mit Methanol und Schwefelsäure (vgl. Kap. 2.3.1a) ohne Isolierung von Dimethylsulfat bei Phenolen der Naphthalin-, Anthracen- und Phenanthren-Reihe besonders leicht (Gleichung 5).^[136,150,151]

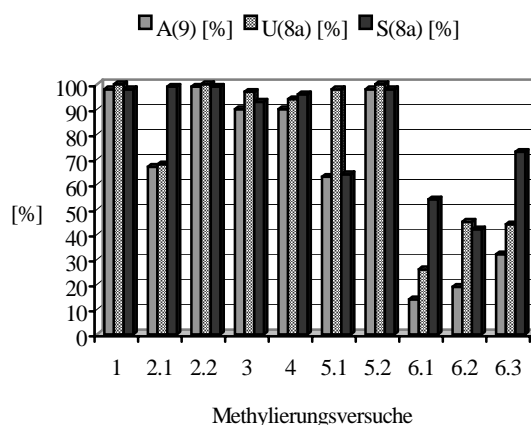


Abb. 12 Ausbeute (A) an 9, Umsatz (U) von 8a und Selektivität (S) zu 9 in Abhängigkeit von den untersuchten Methylierungsmitteln (Vers. vgl. Kap. 4.3.1, Tab. 20).

Durch die Variation der Stöchiometrie zwischen den Reaktanden sind Ausbeuten an 9 bis maximal 32% d. Th. bei 44% Umsatz von 8a möglich (vgl. Kap. 4.3.1, Tab. 20, Vers. 6.3), die sich auch durch eine Verlängerung der Reaktionszeit nicht weiter steigern lassen.

Die Vorversuche belegen eindeutig, daß gute Ausbeuten an 9 mit Dimethylsulfat (Vers. 1 und 2.2), mit Dimethylcarbonat (Vers. 3), mit Trimethylsilyldiazomethan (Vers. 4) sowie mit p-Toluolsulfonsäuremethylester (Vers. 5) erreichbar sind (Abb. 12).

2.3.3 Eintopf-Synthese von 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (9) aus 2-Naphthol (7) durch Hydrierung mit nachfolgender Methylierung

Tab. 5 zeigt die Umsetzung der vorstehenden Erkenntnisse auf das Rohprodukt der katalytischen Hydrierung von 7.

Tab. 5 Eintopf-Synthese von 9 aus 7.

Vers.	Methylierungsmittel	t [h]	A(<u>9</u>) [%] ^{a,b}	A(<u>9</u>) [%] ^{a,c}
7	Dimethylsulfat - wäßrig	0,5	98	67
8.1	Dimethylsulfat - in Methanol	72	67	68
8.2	Dimethylsulfat - in 1,4-Dioxan	1,5	99	63
9	Dimethylcarbonat	96	90	64
10	Trimethylsilyldiazomethan	54	90	75
11.1	p-Toluolsulfonsäuremethylester ^d	4	63	21
11.2	p-Toluolsulfonsäuremethylester ^e	1	98	79

^a Mittelwerte; gc bestimmt (ohne Kalibrierung)

^b Ausbeuten des Referenzversuches (vgl. Kap. 4.3.1, Tab. 20)

^c Ausbeute der Eintopf-Synthese von 9 aus 7 (vgl. Kap. 4.3.3, Tab. 21)

^d insitu eingesetzt: aus p-Toluolsulfochlorid/Methanol/NaOH

^e direkt eingesetzt

Die Ausbeuten an 9 reichen - nach GC-Analyse - von 21% bis 79% d. Th. Die besten Ergebnisse werden mit p-Toluolsulfonsäuremethylester (Tab. 5, Vers. 11.2: 79% d. Th. 9) und mit Trimethylsilyldiazomethan (Vers. 10: 75% d. Th. 9) erzielt. Somit dürfte die Isolierung von 8a unter technischen Aspekten nicht zwangsläufig notwendig sein.

2.3.4 Isolierung von 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (9) aus den Methylierungsansätzen durch präparative SC

Tab. 6 Isolierung von 9 aus drei verschiedenen Methylierungsansätzen.

Vers. ^a	A(<u>8a</u>) [%] ^{b,c}	U(<u>8a</u>) [%] ^b	A(<u>9</u>) [%] ^{b,d}	Reinheit von <u>9</u> nach SC [%] ^b
8.2	85	80	63	98
10	85	94	75	94
11.2	85	99	79	96

^a vgl. Kap. 4.3.3, Tab. 21

^b Mittelwerte; gc bestimmt (ohne Kalibrierung)

^c 1. Stufe: Hydrierung von 7 zu 8a (Ansatz: $n_7 = 65,7$ mmol, 1% Rh-/PtO, $t = 6$ h, $T = 50^\circ\text{C}$, $p(\text{H}_2) = 4$ bar, LM: Methanol - 8,9%ige Lösung -, Zusatz: 1,4 ml Eisessig)

^d 2. Stufe: Methylierung der hydrierten Lösung zu 9 (vgl. Kap. 4.3.3, Tab. 21)

Die Isolierung von 9 in reiner Form ist auf diese Weise nicht möglich, weil das Eluens der SC nicht quantitativ abtrennbar ist. Die in Tab. 6 angegebene GC-Reinheit (Spalte 5) offenbart die Präsenz von geringen Mengen nicht näher identifizierter Verunreinigungen.

2.3.5 Vergleich der Methylierungsvarianten unter finanziellen Aspekten

Ein wichtiges Kriterium für die Bewertung der Methylierungsvarianten ist die ökonomische Bilanzierung. In erster Näherung kann ein Preisvergleich (Tab. 7) der Ausgangsmaterialien - berechnet auf 1 Mol Edukt 8a - dienen.

Tab. 7 Materialkosten (Chemikalien) der Methylierung von 8a zu 9.

Vers.	Methylierungsmittel	Preis [Euro] ^a	t [h]	T [°C]	A(<u>9</u>) [%] ^b
1	Dimethylsulfat - wäßrig	11	0,5	≤ 40/100 ^c	98
2.1	Dimethylsulfat - in Methanol	573	16	≤ 40/100 ^c	67
2.2	Dimethylsulfat - in 1,4-Dioxan	37	96	65	99
3	Dimethylcarbonat	38	120	100	90
4	Trimethylsilyldiazomethan	4147	30	25	90
5.1	p-Toluolsulfonsäuremethylester ^d	10	4	15/100 ^e	63
5.2	p-Toluolsulfonsäuremethylester ^d	69	1	100	98
6.1	Methanol/H ₂ SO ₄	33	81	90	14
6.2	Methanol/H ₂ SO ₄	2	55	100	19
6.3	Methanol/H ₂ SO ₄	3	4	100	32

^a Preise vorwiegend aus dem Laborkatalog Merck 2001 (1 Euro = 1,95583 DM)

^b Mittelwerte; gc bestimmt (ohne Kalibrierung)

^c zur Vervollständigung der Reaktion

^d vgl. Fußnoten d und e in Kap. 2.3.3, Tab. 5

^e bei T = 15°C wird der p-Toluolsulfonsäuremethylester dargestellt; bei T = 100°C wird 8a verethert

Tab. 7 lehrt, daß Dimethylsulfat (in wäßrig-alkalischem Milieu, Vers. 1) das ökonomischste Methylierungsmittel für die Umsetzung von 8a zu 9 ist. Auch der Einsatz von Dimethylsulfat in 1,4-Dioxan (Vers. 2.2), von Dimethylcarbonat (Vers. 3) oder von p-Toluolsulfonsäuremethylester (Vers. 5.2) erfordert relativ geringe finanzielle Aufwendungen, um technisch interessante Ausbeuten an 9 (≥ 90%) zu erreichen. Negativ muß jedoch die lange Reaktionszeit (ca. 100 h) der beiden erstgenannten Versuche beurteilt werden. Aufgrund der niedrigen Ausbeuten und der teilweise langen Reaktionszeiten stellt die gelegentlich praktizierte saure Alkylierung mit Methanol (Vers. 6.1 bis 6.3), trotz preiswerter Reagenzien, keine akzeptable Alternative zu den übrigen Methoden dar.

Die klassische alkalische Methylierung wird durch andere Reagenzien nicht übertroffen. Eine brauchbare Alternative ist überraschenderweise die Methylierung mit p-Toluolsulfonsäuremethylester.

2.4 Oxidation von 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (9) zu 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalinon (10)

2.4.1 Einführung

Die Oxidation mittels Chrom(VI)-Salzen stellt eine gebräuchliche Methode zur Oxidation an der benzylicischen Position dar und wird auch in der technischen Synthese von 9 zu 10 eingesetzt.^[33,36,89-91,95,96,102,152-163] Trotz guter Ausbeuten ist die erforderliche Entsorgung von großen Mengen an Chrom(III)-Salzen ein wesentliches Problem.^[31,44,45,89,92,160-162]

Die oxidative Rückgewinnung von Chrom(VI)-Salze, die Lagerung von gefällttem Chrom(III)-Hydroxid sowie die Aufarbeitung anfallender Chrom(III)-Sulfat-Lösungen zur Chromgerblauge umfassen aufwendige Prozesse verbunden mit hohen Kosten. Daher sollten alternative Verfahren zur Darstellung von 10 untersucht werden. Außer durch Reaktionen, die keinen Oxidationsschritt enthalten, wie z. B. die aufwendige Mehrstufensynthese von 10 aus 3-Methoxy-benzylchlorid^[164] oder die Synthese von 10 durch Ringschluß der m-Methoxyphenylbuttersäure^[38] kann 10 durch Methylierung von 6-Hydroxy-1-tetralon mit Diazomethan in Ether gewonnen werden.^[165]

Oxidative Synthesen von 10 werden in der Literatur am häufigsten beschrieben:

- a) elektrochemische Oxidationen,^[34,45,166]
- b) Photooxidationsreaktionen,^[167]
- c) Umsatz mit reinem Luft-Sauerstoff an homogenem Rodium-Katalysator oder an Cobalt- bzw. Mangan-Katalysatoren,^[31,43]
- d) Oxidation mit Kaliumperoxodisulfat/Kupfer(II)-Sulfat-Pentahydrat,^[168]
- e) Oxidation mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon in wäßrigen oder wasserfreien Lösungsmitteln,^[30,32,169]
- f) Oxidation mit Chrom(VI)-Verbindungen^[155] und
- g) Oxidation mit Kaliumpermanganat/Kupfer(II)-Sulfat-Pentahydrat.^[170]

Aufgrund der in der Literatur niedergelegten Erfahrungen wurden von den vorstehenden Möglichkeiten die meisten experimentell überprüft.

2.4.2 Voruntersuchungen zur Oxidation der Referenzsubstanz 9

Bei der Oxidation mit stöchiometrischen Mengen an Kaliumperoxodisulfat und katalytischen Mengen an Kupfer(II)-Ionen (vgl. Kap. 2.4.1d) konnte die angegebene

Ausbeute von 45% an 10 nicht annähernd erreicht werden: Es wurden lediglich 4% d. Th. im Reaktionsgemisch detektiert (vgl. Kap. 4.4, Tab. 22, Vers. 12).^[168]

Bei der Oxidation mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon (vgl. Kap. 2.4.1e) ist die Ausbeute an 10 stark vom eingesetzten Lösungsmittel abhängig. In heißer, wässriger Essigsäure und bei dreifachem Reagenzienüberschuß ist bereits nach 0,5 h bei quantitativem Umsatz eine Ausbeute von 88% d. Th. an 10 erreicht (vgl. Kap. 4.4, Tab. 22, Vers. 13.1), mithin 20% mehr als nach Literaturangabe.^[169] Dagegen wird in methanolischer Lösung (Vers. 13.2; t = 2 h, RT, 2 Mol 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon) unter Luftatmosphäre nur ein Drittel (23% d. Th. an 10) der in der Literatur beschriebenen 70% Ausbeute erhalten.^[30] Die analoge Umsetzung unter Inertbedingungen ergibt mit 30% in Einklang zu literaturbeschriebenen Befunden eine etwas höhere Ausbeute.^[32]

Die Oxidation mit Chrom(VI)-Oxid/H₂SO₄ in Aceton (vgl. Kap. 2.4.1f)^[155] erbrachte gegenüber der Literaturangabe bei einem 80%igen Umsatz von 9 eine Steigerung der Ausbeute um 10% auf 72% d. Th. (Vers. 14).

Die heterogene Permanganat-Oxidation^[170] ist eine bisher selten angewendete Methode (vgl. Kap. 2.4.1g) mit vergleichsweise langen Reaktionszeiten. Jedoch liefert dieses Verfahren unter milden Bedingungen gute Ausbeuten. Hier führte ein quantitativer Umsatz von 9 zu einer Ausbeute an 10 von 86% d. Th. (Vers. 15).

Der Beweis für die Oxidation von 9 in p-Stellung zur Methoxygruppe wurde bereits von Goertz und Anderen geführt.^[95,96]

In Abb. 13 sind die Ergebnisse der untersuchten Oxidationsmethoden einander gegenübergestellt.

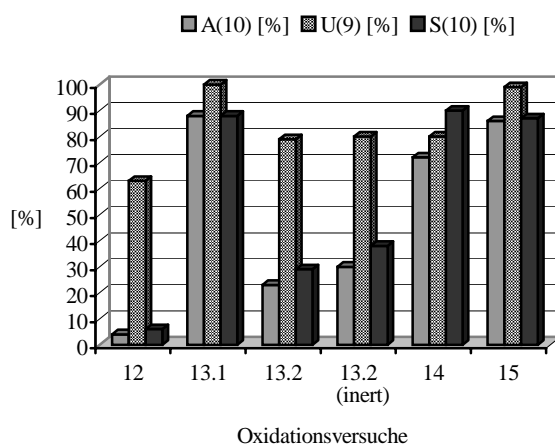


Abb. 13 Ausbeute (A) an 10, Umsatz (U) von 9 und Selektivität (S) zu 10 in Abhängigkeit von den untersuchten Oxidationsmitteln (Vers. vgl. Kap. 4.4).

Zusammenfassend gefallen neben der bekannten Chrom(VI)-Oxidation (Vers. 14, vgl. Kap. 4.4, Tab. 22) die Reaktionen mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon in wäßriger Essigsäure (Vers. 13.1) und mit an Kupfer(II)-Sulfat-Pentahydrat geträgertem KMnO_4 (Vers. 15). Die beiden letzteren Methoden erzielen sehr gute Ausbeuten an 10 von 86% bis 88% d. Th. mit quantitativen Umsätzen von 9. Allerdings müssen die erfolgreichen Methoden auch ökonomisch gewichtet werden.

2.4.3 Vergleich der Oxidationsmethoden unter ökonomischen Aspekten

Um die oxidative Umsetzung von 9 zu 10 finanziell einschätzen zu können, sind in Tab. 8 die Aufwendungen für Reagenzien und wesentliche Syntheseparameter zum Umsatz von 1 Mol 9 aufgelistet.

Tab. 8 Materialkosten (Chemikalien) der Oxidation von 9 zu 10.
Einen Hinweis auf die Energiekosten geben die Spalten 4, 5 und 6.

Vers.	Oxidationsmittel	Preis [Euro] ^a	t [h]	T [°C]	A(<u>9</u>) [%] ^b
12	Kaliumperoxodisulfat	43	3	85	4
13.1	2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon - wäßrig	3057	0,5	100	88
13.2	2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon - in Methanol	631	2	25	23/30
14	Chrom(VI)-Oxid	23	6	-5/25 ^c	72
15	Kaliumpermanganat	124	72	60	86

^a Preise vorwiegend aus dem Laborkatalog Merck 2001 (1 Euro = 1,95583 DM)

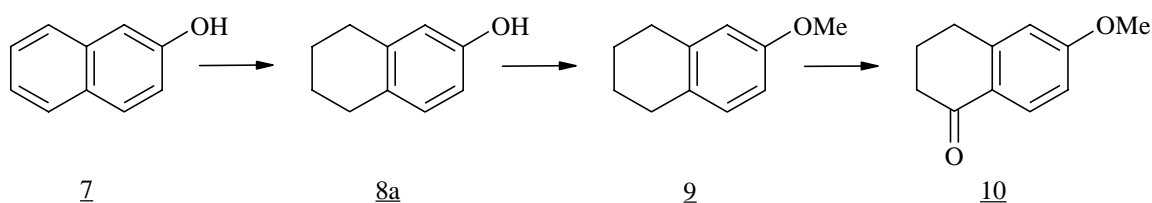
^b Mittelwerte; gc bestimmt (ohne Kalibrierung)

^c zur Vervollständigung der Reaktion

Unter dem Aspekt von Preis des Oxidationsmittels und erzielter Ausbeute kommt der Oxidation mit Kaliumpermanganat (Vers. 15) oder Chrom(VI)-Oxid (Vers. 14) primäres Interesse zu, wenn auch die Reaktionsdauer von 72 h für Kaliumpermanganat überrascht. Der Frage einer Katalyse dieser Reaktion wurde aus Zeitgründen nicht nachgegangen. Aus technischer und ökonomischer Sicht wäre eine Eintopf-Synthese, welche die Hydrierung von 7, die Methylierung von 8a sowie die Oxidation von 9 - ohne Isolierung der Zwischenprodukte - umfaßt, sinnvoll. Die hierzu erhaltenen Ergebnisse sind in Tab. 23 (vgl. Kap. 4.5) zusammengestellt. Die 9%ige Ausbeute an 10 ist gegenüber der theoretischen Ausbeute von 64% (bei jeweiliger Isolierung der Zwischenstufen) ökonomisch unakzeptabel. Eine Isolierung von 9 vor der anschließenden Oxidation ist notwendig (vgl. Kap. 4.3.4 und Kap. 2.3.4).

3 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein verbesserter Syntheseweg zu dem als Zwischenprodukt beim Aufbau von Steroiden benötigten 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalinon (10) erarbeitet. Die Aufgabe bestand im einzelnen in der Optimierung der Reaktionsabfolge - Schritt 1: katalytische Hydrierung von 2-Naphthol (7) zu 5,6,7,8-Tetrahydro-[2]naphthol (8a), Schritt 2: anschließende Methylierung von 8a zu 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (9) und Schritt 3: Oxidation von 9 zu 10. Durch diese neue Schrittfolge sowie durch Modifikation von Schritt 3 wird das stark umweltbelastende Nerolin-alt (8), Zwischenprodukt der derzeitigen technischen Synthese von 10 sowie das Aufkommen chromhaltiger Abfälle bei Schritt 3 umgangen.



Vorversuche mit Acetophenon (11) dienten der Abschätzung der Hydriereigenschaften von zunächst ins Auge gefaßten Pt- und Pd-Katalysatoren (vgl. Kap. 2.1). Hydriert wurde bis maximal 4 bar H₂-Druck. Als Erkenntnis resultierte eine bevorzugte Reduktion der Seitenkette und unter sauren Bedingungen eine Hydrogenolyse der reduzierten Carbonylfunktion.

Die Hydrierung von 7, bei prozeßtechnisch zu bevorzugenden niedrigen Wasserstoffdrücken, wurde daraufhin an anderen Übergangsmetallkatalysatoren studiert (vgl. Kap. 2.2). Dabei wurden die Reaktionsparameter: Art und Menge des Katalysators (vgl. Kap. 2.2.2), Lösungsmittel (vgl. Kap. 2.2.3), Zusätze (vgl. Kap. 2.2.4), Reaktionszeit und -temperatur (vgl. Kap. 2.2.5), Wasserstoffdruck (vgl. Kap. 2.2.6) und Konzentration der Hydrierlösung (vgl. Kap. 2.2.7) optimiert. Die Ausbeuten wurden gc im Reaktionsgemisch bestimmt.

Die höchsten Ausbeuten an 8a werden bei Rh-Katalyse erzielt: Mit 5% Rh/Al₂O₃ (10% Rh) wird innerhalb von 3 h bei einem quantitativen Umsatz 8a mit einer Selektivität von 82% gebildet, mit 1% Rh-PtO (45,92% Rh + 20,45% Pt) innerhalb von 5 h bei nahezu vollständigem Umsatz mit einer Selektivität von 83%. Ähnlich gute Aktivitäten zeigen auch Rh/C und Rh-Mohr. Eine Erhöhung der Katalysator-Konzentration führt bei der Hydrierung an Rh/Al₂O₃ (von 1% bis 5% Katalysator) zu einer Steigerung von

Ausbeute und Selektivität, wohingegen bei Rh-PtO oder Rh/C (10% Rh) ab jeweils 2% die Weiterhydrierung zu Folgeprodukten wie Decahydro-[2]naphthol (18) und Decahydronaphthalin (19) einsetzt.

Unter den im Rahmen dieser Arbeit angestrebten Reaktionsbedingungen erwies sich Raney-Ni als ungeeignet. Auch eine basische Katalyse war erfolglos.

Die erwartete Korrelation der Katalysatoraktivität von der spezifischen Oberfläche des eingesetzten Katalysators wurde an Rh-Mohr-Katalysatoren nachgewiesen.

Erhöhte Temperaturen (oder verlängerte Hydrierzeiten) bedingen im Rh/C-System keine signifikanten Umsatz-, Ausbeute- und Selektivitätssteigerungen. Einer Erhöhung von 30°C auf 70°C folgt eine unbedeutende Steigerung der Ausbeute an 8a um durchschnittlich 11%, der Selektivität um durchschnittlich 7%.

Hohe Selektivitäten zu 8a werden vorzugsweise in niederen Alkoholen, wie Methanol, Ethanol und iso-Propanol erzielt.

Mit Rh/C-Katalysator in iso-Propanol bewirkt ein 2,5%iger H₂SO₄-Zusatz eine Ausbeute- und Selektivitätssteigerung um jeweils 9%. Dagegen wird mit Rh-Mohr-Katalysator in Methanol mit sehr geringem H₂SO₄- bzw. mit 1,5%igem Eisessig-Zusatz keine nennenswerte Erhöhung der Selektivität zu 8a, jedoch ein erheblich gesteigerter Umsatz gefunden.

Erwartungsgemäß fördert die Erhöhung des Wasserstoffdruckes von 1 bar auf 4 bar die Bildung von 8a: Mit Rh/C wird bei Normaldruck 7 mit einer Selektivität von durchschnittlich 29% zu 8a umgesetzt; bei 4 bar wird bei 96%igem Umsatz 8a mit einer Selektivität von durchschnittlich 68% gebildet.

Mit Erhöhung der Lösungsmittelmenge wird die Ausbeute an 8a um bis zu 15% erhöht. Ein Einfluß auf die Selektivität wird nicht gefunden.

In den meisten Fällen lassen sich die Edelmetallkatalysatoren mittels einfacher Filtration quantitativ abtrennen. Trägerkatalysatoren werden vorzugsweise über Kieselgur filtriert und abgetrennt. Mit Hilfe einer modifizierten Filtrationsmethode (vgl. Kap. 2.2.8 und 4.2.4) konnten mit Rh-PtO die Ausbeuten an 8a um bis zu 21% und die Selektivitäten um bis zu 32% gesteigert werden (Mittelwerte aus mehreren Versuchen).

Eine wiederholte Verwendung der Katalysatoren Rh/C und Rh-PtO - ohne vorherige Regenerierung - verbietet sich (vgl. Kap. 2.2.9). Die Ausbeuten an 8a sinken nach der zweiten Anwendung um mehr als die Hälfte auf durchschnittlich 15%, bedingt durch einen bei ähnlicher Selektivität stark verminderten Umsatz.

Eine besonders große Überraschung stellt die Eduktqualität für den Hydriervorgang dar. Die aufgrund unabhängiger Analysenmethoden charakterisierten und zunächst als Edukte gleichwertig befundenen Chargen von 7 (Chargen 1 und 2 von der Fa. Merck und Charge 3 von der Fa. Fluka) lieferten auffällig unterschiedliche Ergebnisse bei ihrer Hydrierung mit 1% Rh/C (vgl. Kap. 2.2.10): Im Vergleich zu Charge 1 wird mit Charge 2 eine um durchschnittlich 20% verminderte katalytische Aktivität beobachtet. Die Hydrier- ausbeuten und -selektivitäten der sc gereinigten Charge 2 erhöhen sich gegenüber der original gelieferten Charge 2 um durchschnittlich 39%. Die offensichtlich als Katalysator- gift wirkende und sc abgetrennte Verunreinigung (< 0,1%) konnte mit keiner der zur Verfügung stehenden Analysenmethode identifiziert werden. Mit Charge 3 wurden ohne Vorbehandlung wiederum hohe Ausbeuten an 8a erzielt, ähnlich den Ergebnissen mit der gereinigten Charge 2.

Der zweite Reaktionsschritt, die Methylierung von 8a (vgl. Kap. 2.3), wurde zunächst an einer Referenzsubstanz optimiert (vgl. Kap. 2.3.2). Unter den Versuchen erwiesen sich neben Dimethylsulfat auch p-Toluolsulfonsäuremethylester, Dimethylcarbonat sowie Trimethylsilyldiazomethan als geeignete Methylierungsmittel (Ausbeuten $\geq 90\%$). Diese Synthesevarianten wurden auch zur Methylierung des Rohproduktes der katalytischen Hydrierung von 7 verwendet (vgl. Kap. 2.3.3). Die höchsten Ausbeuten an 9 werden mit p-Toluolsulfonsäuremethylester (\varnothing 79% d. Th. über 2 Stufen) und mit Trimethylsilyldiazomethan (\varnothing 75% d. Th. über 2 Stufen) erhalten. Diese Gesamtausbeuten korrelieren mit den Einzelausbeuten der unabhängig voneinander durchgeführten Reaktionsschritte 7 \rightarrow 8a \rightarrow 9. Aufgrund der Kostendifferenzen der benötigten Reagenzien wird neben der Methylierung mit Dimethylsulfat die alternative Verwendung von p-Toluolsulfonsäuremethylester als technisch sinnvoll eingestuft (vgl. Kap. 2.3.5).

Die Anreicherung von 9 auf 94% bis 98% gelingt vorzugsweise durch einfache SC (vgl. Kap. 2.3.4).

Der letzte Schritt der Synthesesequenz zu 10 beinhaltet die Oxidation von 9 (vgl. Kap. 2.4). Die Literaturangaben bei der Oxidation mit Kaliumperoxodisulfat/Kupfer(II)-Sulfat-Pentahydrat und mit 2,3-Dichlor-dicyan-p-benzochinon in methanolischer Lösung konnten nicht reproduziert werden. Mit Chrom(VI)-Oxid in Aceton und mit 2,3-Dichlor-dicyan-p-benzochinon in wäßriger Essigsäure ließen sich die in der Literatur angegebenen Ausbeuten um 11% bzw. 23% verbessern (Mittelwerte aus mehreren Versuchen). Im Vergleich zur Chrom(VI)-Oxidation mit einer Ausbeute von durchschnittlich 72% d. Th. an 10 werden mit 2,3-Dichlor-dicyan-p-benzochinon in wäßriger Essigsäure und mit

Kaliumpermanganat/Kupfer(II)-Sulfat-Pentahydrat im Mittel 87% d. Th. erzielt. Der Einsatz von 2,3-Dichlor-dicyan-p-benzochinon entfällt aufgrund seines hohen Preises (vgl. Kap. 2.4.3). Die bisher technisch praktizierte Chrom(VI)-Oxidation ist zwar kostengünstig, wird aber in der Ausbeute (\emptyset 72% d. Th.) von der langsamer verlaufenden Oxidation mit Kaliumpermanganat (\emptyset 86% d. Th.) übertroffen.

Ein Versuch 10, ohne Isolierung der Zwischenprodukte 8a und 9, in einem Schritt herzustellen, lieferte 9% d. Th. an 10 und ist im Vergleich zur theoretischen Ausbeute von durchschnittlich 64% d. Th. über alle drei Stufen keine sinnvolle Alternative zur Verfahrensführung. Um technisch akzeptable Ausbeuten an 10 zu erzielen, muß das Zwischenprodukt 9 zunächst isoliert werden, um in der anschließenden Oxidation gute Ergebnisse zu erzielen.

Der industrielle Kooperationspartner dieser Forschungsarbeit, die Fa. Produkem, Entwicklungs- und Produktionsgesellschaft mbH, Vám u. 3., 2600 Vác, Ungarn, schätzt das entwickelte 3-Stufen-Verfahren zur Darstellung von 10 aus 7 als überaus erfolgversprechend ein. Es wird eine Verbilligung um 10% bis 25% der bisherigen Kosten erwartet, wenn die Laborergebnisse in der Praxis umgesetzt werden können.

4 Experimenteller Teil

4.1 Ausgangsverbindungen

Soweit nicht anders angegeben, wurden alle verwendeten Lösungsmittel, Reagenzien, Ausgangs-/Referenzsubstanzen und Katalysatoren über den Chemikalienhandel bezogen oder standen aus dem Fundus des Instituts zur Verfügung. Die Lösungsmittel wurden dem Verwendungszweck entsprechend z. T. vor dem Einsatz fraktioniert und gegebenenfalls getrocknet.

Die Referenzsubstanz 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (9) wurde von den Deutschen Hydrierwerken GmbH Rodleben (DHW, Unternehmen der Salim-Gruppe) zur Verfügung gestellt. Die gc Untersuchung der leicht gelben, intensiv riechenden Flüssigkeit ergab einen Gehalt von 95,5% d. Th. an 9 (Abb. 14).

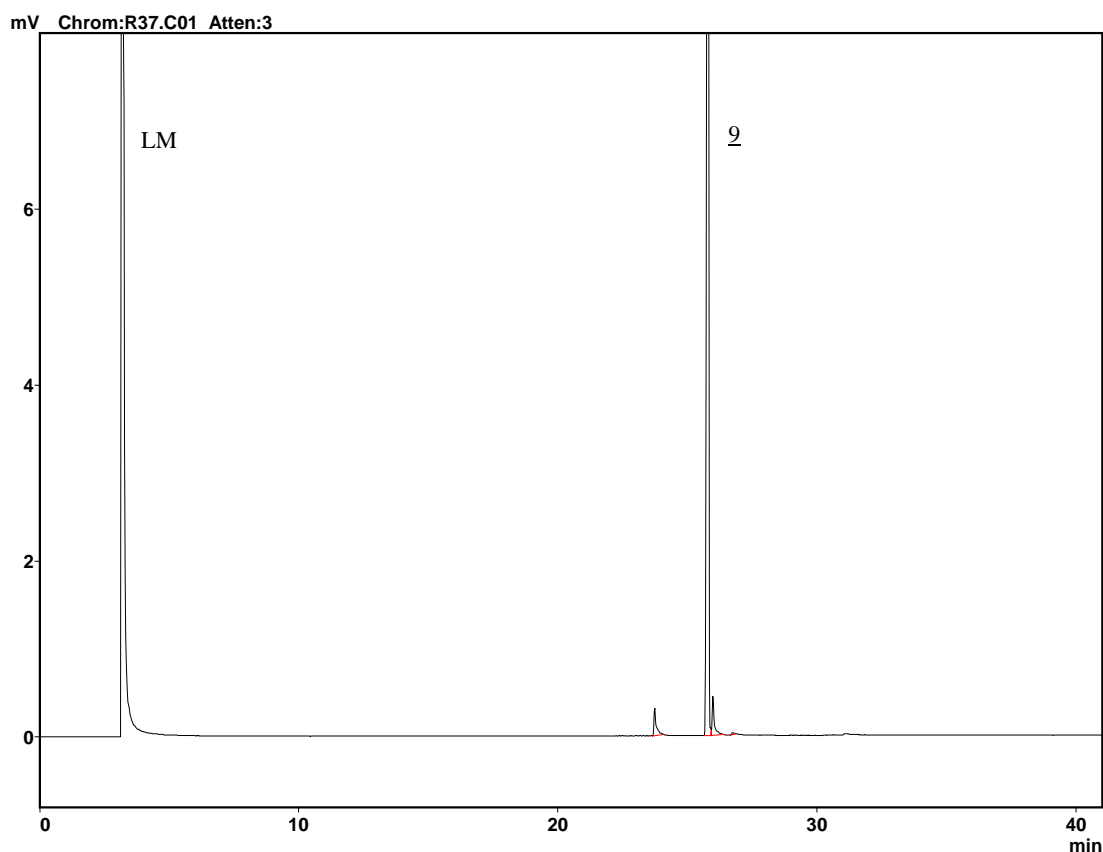


Abb. 14 Gaschromatogramm von 9 (DHW).
GC-Bedingungen (vgl. Kap. 4.6.2)

4.2 Hydrierung von 2-Naphthol (7) zu 5,6,7,8-Tetrahydro-[2]naphthol (8a)

4.2.1 Allgemeine Arbeitstechnik und Versuchsvorschrift

Die Hydrierungen wurden mit der Apparatur der Fa. Hyscho Typ HY500 mHmV, Bonn, die einen 250 ml-Glasdruckbehälter (zugelassen bis max. 6 bar H₂-Druck und 80°C) aufweist, durchgeführt (Abb. 15).

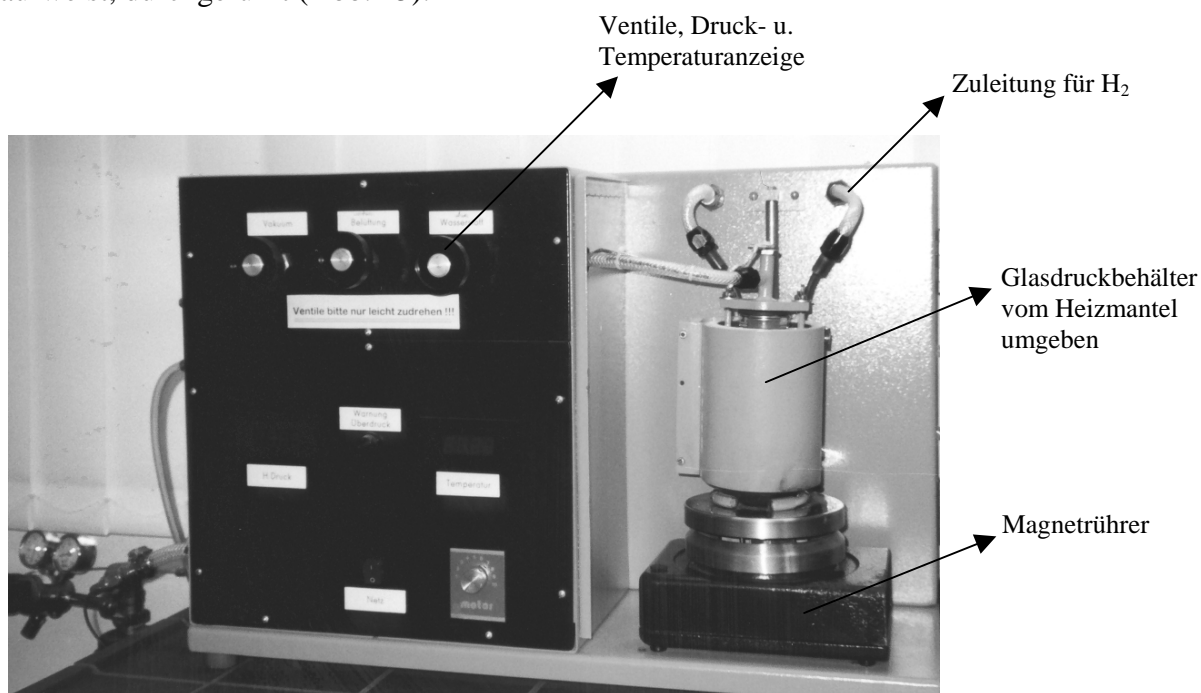


Abb. 15 Hyscho-Hydrierapparatur (1995).

Der Autoklav ist mit Ein- und Auslaßventilen für Schutzgas/Vakuum und Wasserstoff, Thermoelement und digitalem Manometer ausgestattet. Zur Durchmischung der Reaktionslösung wird ein Teflon[®]-Magnetrührer verwendet. Die Temperierung des Heizmantels erfolgt über einen Thermostaten M3 der Fa. Lauda, Lauda-Königshofen.

Wasserstoff 5.0 (Linde, Leuna) wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt. Die Katalysatoren wurden über Filterpapier (Sorte 589/3, Blauband; Schleicher & Schuell, Dassel) bzw. über eine mit Kieselgur (Merck, Darmstadt) gefüllte Glasfritte G 4, abgetrennt.

In dem Glasdruckbehälter wird der Übergangsmetallkatalysator, angegeben als Gew.-% des aktiven Metalls, mit 18 ml Lösungsmittel 5 min gerührt, soweit vorgegeben mit dem zu prüfenden Zusatz versetzt und weitere 5 min gerührt. Nach Zugabe von 1,4 g (9,71 mmol) 2-Naphthol (7) wird nach 5 min mittels Thermostat das Reaktionsgefäß

innerhalb von 10 min auf 50°C¹ erwärmt und ein H₂-Druck von 4,00 bar eingestellt. Dies wird zweimal in Zeitintervallen von jeweils zwei Minuten wiederholt.

Nach Beendigung des Versuches wird der unumgesetzte Wasserstoff in den Exhauster geleitet, das Reaktionsgemisch filtriert und mit dem eingesetzten Lösungsmittel auf das Anfangsvolumen von 18 ml aufgefüllt. Die Hyscho-Apparatur gestattet, im Gegensatz zu den früher verfügbaren Skita-Apparaturen, keine Messung des für die jeweilige Hydrierung benötigten Wasserstoffes in Mol. Ein semiquantitativer Maßstab für den zeitlichen Umsatz zu Primär- und Sekundärprodukten stellt der sich verlangsamen H₂-Druck-Abfall dar. Allerdings sind „Überhydrierungen“ nicht zu vermeiden, sondern müssen aus Erfahrungswerten erkannt werden.

Für die gc Messung werden 50 µl des Katalysatorfiltrats mit 500 µl internem Standard (0,5%ige Lösung von n-Dodecan in Methanol) und 500µl Methanol (ROTI® SOLV HPLC Gradient Grade; Roth, Karlsruhe) versetzt.

4.2.2 Vorversuche

Um die für den neuen Syntheseweg zu testenden Hydrierkatalysatoren hinsichtlich ihrer Aktivität und Selektivität in der Hyscho-Apparatur einschätzen zu können, wurden Vorversuche mit Acetophenon (11) als Testsubstanz durchgeführt. Acetophenon bildet bei H₂-Aufnahme fünf unterschiedliche Produkte (vgl. Kap. 2.1, Schema 4).

Tab. 9 zeigt die Versuchssparameter und die Ergebnisse.

Tab. 9 Hydrierung von 11.
konstante Bedingungen: p (H₂) = 4 bar; LM: Methanol; 2-Naphthol-Charge 1 (Merck)

Vers.	Kat.	Kat. [%] ^a	T [°C]	t [h]	S(<u>12</u>) [%] ^b	S(<u>13</u>) [%] ^b	S(<u>14</u>) [%] ^b	S(<u>16</u>) [%] ^b	U(<u>11</u>) [%] ^b
I	PtO ₂ (81,05% Pt)	1	20 ²	3	47	- ^f	- ^f	47	62
II	"	2	20 ³	6	52	- ^f	- ^f	41	88
III	"	1	30 ⁴	3	37	- ^f	- ^f	41	49
IV ^g	" ^c	1	30 ⁵	3	18	65	11	- ^f	100
V ^g	" ^d	1	30 ⁵	3	98	- ^f	-	- ^f	45
VI ^g	" ^e	1	30 ⁵	3	58	-	-	- ^f	19
VII ^g	"	1	30 ⁶	6	41	-	- ^f	53	49

¹ Die angegebene Temperatur entspricht der Badtemperatur des Umlaufthermostaten. Durch eine Kalibrierung wurde für alle bei T = 50°C durchgeführten Hydrierungen eine korrigierte Temperatur von T = (47,1±2,2)°C ermittelt.

² korrigierte T = (24,8±0,5)°C

³ korrigierte T = (27,4±0,6)°C

⁴ korrigierte T = (29,4±0,1)°C

⁵ korrigierte T = (29,5±0,1)°C

⁶ korrigierte T = (29,7±0,1)°C

Vers.	Kat.	Kat. [%] ^a	T [°C]	t [h]	S(12) [%] ^b	S(13) [%] ^b	S(14) [%] ^b	S(16) [%] ^b	U(11) [%] ^b
VIII ^g	Pt/C (10% Pt)	0,1	30 ¹	3	79	- ^f	- ^f	11	28
IX ^g	Pt	1	30 ²	3	46	- ^f	- ^f	54	13
X ^g	Pd/C (10% Pd)	0,1	30 ³	3	44	54	-	-	100

^a [%]-Angaben des eingesetzten Katalysators beziehen sich auf die eingesetzte Menge 7

^b Mittelwerte; gc bestimmt; Integration erfolgte mit C-R6A SHIMADZU-Integrator

^c Hydrierung mit 3 Tropfen 10%ige H₂SO₄-Zusatz

^d Hydrierung mit 3 Tropfen 10%ige KOH-Zusatz

^e Hydrierung mit 3 Tropfen Pyridin-Zusatz

^f Ausbeute < 1%

^g Ausbeute an 15 < 1%

4.2.3 Optimierungsversuche

Alle Ausbeute- und Umsatz-Angaben in den nachfolgenden Tabellen repräsentieren Mittelwerte, die aus 2 bis 6 Wiederholungsversuchen resultieren.

Auf der Basis der allgemeinen Vorschrift zur Darstellung von 8a (vgl. Kap. 4.2.1) wurden folgende Optimierungsstrategien verfolgt:

- Suche nach dem optimalen Übergangsmetallkatalysator (Art und Menge) sowie der Reaktionszeit,
- Suche nach dem optimalen Lösungsmittel,
- Suche nach förderlichen Zusätzen in verschiedenen Lösungsmitteln,
- Optimierung der Reaktionszeit in Verbindung mit der Temperatur,
- Optimierung des H₂-Druckes sowie
- Suche nach der optimalen Konzentration der Hydrierlösung.

Tab. 10 Versuche betreffend Katalysatorart/-menge sowie der Reaktionszeit.
konstante Bedingungen: T = 50°C; p (H₂) = 4 bar; LM: Methanol; Zusatz: 0,2 ml Eisessig;
2-Naphthol-Charge 1 (Merck)

Vers.	Kat.	Kat. [%]	t [h]	A(8a) [%] ^a	U(7) [%] ^a	S(8a) [%]
1	Ru-Schwarz (95,38% Ru)	5	3	-	17	0
2	Pd-Schwarz	5	3	-	24	0
3 ^b	Ir-Schwarz	5	3	-	33	0
4	Pt-Schwarz (98,32% Pt)	5	3	2	23	9
5	Ru-Puder (99,9% Ru; < 60 µm)	5	3	-	14	0
6	Pd-Puder (99,9+% Pd; 1,2-2,5 µm)	1	3	2	15	13

¹ korrigierte T = (29,4±0,1)°C

² korrigierte T = (29,5±0,1)°C

³ korrigierte T = (29,3±0,1)°C

Vers.	Kat.	Kat. [%]	t [h]	A(8a) [%] ^a	U(7) [%] ^a	S(8a) [%]
7	Pd-Puder (99,9+% Pd; 1,2-2,5 µm)	5	3	2	15	13
8	Pd-Puder (99,9+% Pd; < 60 µm)	5	3	-	6	0
9	Os-Puder (99,9% Os; < 60 µm)	5	3	-	27	0
10	Pt-Puder (99,95+% Pt; 0,2-1,8 µm)	5	3	-	14	0
11	Pt-Puder (99,9% Pt; < 60 µm)	5	3	-	18	0
12	Ru-Schwamm (99,95% Ru)	5	3	-	8	0
13	Pd-Schwamm	5	3	-	11	0
14	Pt-Schwamm (99,9% Pt)	5	3	-	10	0
15	Rh-Mohr (94% Rh)	1	3	3	10	30
16	"	5	3	64	95	67
17	Rh-Mohr (96,6% Rh)	2	3	2	32	6
18	"	5	3	42	62	68
19	Pt-Mohr (98,57% Pt)	5	3	-	25	0

^a gc, über Kalibrierkurve bestimmt

^b 2-Naphthol-Charge 2 (Merck) eingesetzt

Um eine abschließende Bewertung der beiden als optimal anzusehenden Rh-Mohr-Katalysatoren (Vers. 16 und 18) zu ermöglichen, wurden BET-Bestimmungen durchgeführt. Sie ermöglichen eine hinreichend genaue Bestimmung der Oberfläche. Für den in den Versuchen 15 und 16 eingesetzten Katalysator wurde so eine spezifische Oberfläche von 65 m²/g und für den zweiten, in den Versuchen 17 und 18 eingesetzten Katalysator, eine solche von 18 m²/g ermittelt.

Zusätzlich wurde der Rhodium-Gehalt beider Katalysatoren durch ICP-Messungen nach Druckaufschluß bestimmt:

⇒ Rh-Mohr (94% Rh) gefunden: 93,1% Rh (Vers. 15, 16)

⇒ Rh-Mohr (96,6% Rh) 95,8% Rh (Vers. 17, 18)

Vers.	Kat.	Kat. [%]	t [h]	A(8a) [%] ^a	U(7) [%] ^a	S(8a) [%]
20	PdO (83,22% Pd)	5	3	5	19	26
21	Rh-PtO (45,92% Rh+20,45% Pt)	0,5	3	14	34	41
22	"	0,5	5	16	46	35
23	"	0,5	6	19	28	68
24	"	1	1	36	55	66
25	"	1	2	49	74	66
26	"	1	3	46	71	65
27	"	1	4	67	94	71
28	"	1	5	64	91	70
29	"	1	6	69	97	71
30	"	2	3	28	100	28
31	"	5	3	-	100	0
32	OsO ₄ (99,9% Os)	5	3	- ^b	- ^b	- ^b

Vers.	Kat.	Kat. [%]	t [h]	A(8a) [%] ^a	U(7) [%] ^a	S(8a) [%]
33	IrO ₂ (85,7% Ir)	5	3	-	22	0
34	PtO ₂ (81,05% Pt)	5	3	15	15	100
35	Ru/C (10% Ru)	5	3	2	27	7
36	Rh/C (10% Rh)	1	1	32	42	76
37	"	1	2	38	65	59
38	"	1	3	49	73	67
39	"	1	4	61	79	77
40	"	1	5	58	87	67
41	"	1	6	68	93	73
42	"	2	3	25	100	25
43	"	3	3	-	100	0
44	"	4	3	-	100	0
45	"	5	3	-	100	0
46	Pd/C (10% Pd)	3	3	45	88	51
47	"	5	3	59	100	59
48	Ir/C (5% Ir); 50% H ₂ O	5	3	2	63	3
49	Pt/C (10% Pt)	5	3	4	28	14
50	Rh/Al ₂ O ₃ (10% Rh)	1	3	4	9	44
51	"	2	3	23	39	59
52	"	5	3	77	98	79
53	Pd/Al ₂ O ₃ (5% Pd) ^c	5	3	11	25	44
54	Pd/Al ₂ O ₃ (5% Pd) ^d	5	3	9	32	28
55	Pt/Al ₂ O ₃ (5% Pt)	5	3	5	17	29
56	Pd/BaSO ₄ (10% Pd)	1	3	4	19	21
57	"	5	3	43	73	59
58	"	5	6	51	97	53
59	Pt/BaSO ₄ (5% Pt)	5	3	27	56	48
60	Pd/CaCO ₃ (5% Pd)	5	3	13	45	29
61	Pd/Kieselsäure (10% Pd)	5	3	3	21	14
62	Pd/Kieselgur (10% Pd)	5	3	11	41	27
63	Pd-Rh/C (4% Pd+1% Rh)	1	3	37	68	54
64	Pd-Rh/C (4,5% Pd+0,5% Rh)	1	3	56	85	66
65	Pd-Pt/C (4% Pd+1% Pt); trocken	1	3	7	27	26
66	Pd-Pt/C (4,5% Pd+0,5% Pt); trocken	1	3	11	37	30

Vers.	Kat.	Kat. [%]	t [h]	A(8a) [%] ^a	U(7) [%] ^a	S(8a) [%]
67 ⁱ	Raney-Ni (88% Ni+12% Al) ^e	ca. 500 mg ^g	3	2	53	4
68 ⁱ	" ^c	" ^h	3	2	22	9
69 ⁱ	"	" ^g	3	2	47	4
70 ⁱ	"	" ^h	3	-	23	0
71 ⁱ	" ^f	" ^h	3	-	21	0

^a gc, über Kalibrierkurve bestimmt

^b Katalysator nicht abtrennbar

^c BET: 15 m²/g (laut chemPUR-Katalog 1'97)

^d BET: 170 m²/g (s.o.)

^e Hydrierung ohne Zusatz

^f Hydrierung mit 0,689 ml Triethylamin-Zusatz

- ^g ohne Vorbehandlung des Katalysators
^h Katalysator vor Einsatz neutral gewaschen
ⁱ 2-Naphthol-Charge 3 (Fluka, Taufkirchen) eingesetzt

Tab. 11 Versuche betreffend Lösungsmittel.
konstante Bedingungen: 1% Rh/C (10% Rh); t = 3 h; T = 50°C; p (H₂) = 4 bar;
Zusatz: 0,2 ml Eisessig

Vers.	Lösungsmittel	Ch. von <u>7</u> ^a	A(<u>8a</u>) [%] ^b	U(<u>7</u>) [%] ^b	S(<u>8a</u>) [%]
72	n-Hexan	3	45	85	53
73	Toluol	1	34	70	49
74	"	2	19	55	35
75	1,4-Dioxan	1	23	50	46
76	"	2	10	45	22
77	Ethylacetat	1	35	72	49
78	"	2	11	40	28
79	iso-Propanol	1	61	91	67
80	"	2	23	60	38
81	"	3	57	100	57
82	n-Propanol	3	44	56	79
83	Ethanol (PE) ^c	1	50	77	65
84	"	2	19	56	34
85	Ethanol (MEK) ^c	1	37	64	58
86	"	2	18	55	33
38 ^d	Methanol	1	49	73	67
87	"	2	21	53	40
88	"	3	65	96	68
89	tert-Butanol	2	10	41	24
90	Eisessig ^e	1	42	76	55
91	"	2	15	40	38

^a unterschiedliche Chargen von 7 eingesetzt

^b gc, über Kalibrierkurve bestimmt

^c Ethanol mit Vergällungsmittel Petrolether (PE) bzw. Methylethylketon (MEK)

^d vgl. Tab. 10 (Opt. des Kat.)

^e Hydrierung ohne Zusatz

Tab. 11 zeigt, daß kurzkettige Alkohole wie Methanol und Isopropanol unter Zusatz von wenig Eisessig optimale Ausbeuten ergeben, wenn man Rh/C-Kontakte verwendet. In Kohlenwasserstoffen und Ethern (z. B. 1,4-Dioxan) sind die Ausbeuten deutlich schlechter.

Tab. 12a Versuche betreffend förderlicher Zusätze bei verschiedenen Lösungsmitteln.
konstante Bedingungen: 1% Katalysator; t = 3 h; T = 50°C; p (H₂) = 4 bar;
2-Naphthol-Charge 1 (Merck)

Vers.	Kat.	LM	Zusatz	A(8a) [%] ^a	U(7) [%] ^a	S(8a) [%]
92	Rh-PtO	Ethylacetat	0,2 ml konz. H ₂ SO ₄	24	55	44
93	Rh/C	"	"	31	56	55
94	Rh-PtO	Ethylacetat	0,2 ml Eisessig	61	86	71
95	Rh/C	"	"	42	59	71
96 ^c	Rh/C	iso-Propanol	0,2 ml konz. H ₂ SO ₄	67	100	67
97 ^c	Rh/C	iso-Propanol	-	58	100	58
98	Rh-PtO	Methanol	0,2 ml konz. H ₂ SO ₄	58	98	59
99	Rh/C	"	"	67	92	73
26 ^b	Rh-PtO	Methanol	0,2 ml Eisessig	46	71	65
38 ^b	Rh/C	"	"	49	73	67
100 ^c	Rh/C	Methanol	-	72	96	75
101	Rh-PtO	Eisessig	-	71	92	77
102	Rh/C	"	-	38	65	59

^a gc, über Kalibrierkurve bestimmt

^b vgl. Tab. 10 (Opt. des Kat.)

^c 2-Naphthol-Charge 3 (Fluka) eingesetzt

Vorstehende Versuche bestätigen in gewissem Umfang eine förderliche Wirkung von sauren Zusätzen.

Tab. 12b Versuche betreffend förderlicher Zusätze bei verschiedenen Lösungsmitteln.
konstante Bedingungen: t = 3 h; T = 50°C; p (H₂) = 4 bar; LM: Methanol;
2-Naphthol-Charge 1 (Merck)

Vers.	Kat.	Kat. [%]	Zusatz	A(8a) [%] ^a	U(7) [%] ^a	S(8a) [%]
18 ^b	Rh-Mohr (96,6% Rh)	5	^d	42	62	68
103	"	"	^d + 13 mg Nicotinsäureamid	31 ^c	35 ^c	89
104	"	"	^d + 16,3 µl Nicotinsäure- diethylamid	7 ^c	8 ^c	88
105	"	"	^d + 18 µl Thiophen	49 ^c	55 ^c	89
106	"	"	^d + 36 µl Thiophen	46 ^c	52 ^c	89
107	Rh-Mohr (96,6% Rh)	6,5	^d	84	93	90
108	"	"	0,5 ml H ₂ SO ₄ ^e	59	67	88
109	"	"	-	49	57	86

^a gc bestimmt

^b vgl. Tab. 10 (Opt. des Kat.)

^c Integration erfolgte mit C-R6A SHIMADZU-Integrator

^d 0,2 ml Eisessig

^e 19,6 mg konz. H₂SO₄ / 100 ml H₂O

Die Versuche in Tab. 12b zeigen auf, daß der fördernde Einfluß von H₂SO₄ bei Wechsel des Katalysators (Rh/C → Rh-Mohr) erhalten bleibt (Vers. 96, 97 → Vers. 108, 109).

Tab. 13 Versuche betreffend Reaktionszeit in Verbindung mit der Temperatur.
 konst. Bedingungen: Rh/C (10% Rh); 0,5%; p (H₂) = 4 bar; LM: Methanol;
 Zusatz: 0,2 ml Eisessig; 2-Naphthol-Charge 3 (Fluka)

Vers.	T [°C]	t [h]	A(8a) [%] ^a	U(7) [%] ^a	S(8a) [%]
110	30 ¹	3	32	77	42
111	30	6	41	88	47
112	50	3	42	85	49
113	70 ²	1	28	72	39
114	70	3	43	88	49

^a gc, über Kalibrierkurve bestimmt

Diese Versuchsreihe belegt, daß verlängerte Reaktionszeiten und erhöhte Temperaturen keinen wesentlichen Einfluß auf das Ergebnis bei Einsatz von Rh/C-Katalysatoren haben.

Tab. 14 Versuche betreffend H₂-Druck.
 konst. Bedingungen: Rh/C (10% Rh); 1%; t = 3 h; T = 50°C; p (H₂) = 4 bar; LM: Methanol;
 Zusatz: 0,2 ml Eisessig; 2-Naphthol-Charge 3 (Fluka)

Vers.	p [bar]	A(8a) [%] ^a	U(7) [%] ^a	S(8a) [%]
88 ^b	4	65	96	68
115	3	32	83	39
116	2	21	61	34
117	1 ^c	17	59	29

^a gc, über Kalibrierkurve bestimmt

^b vgl. Tab. 10 (Opt. des LM)

^c Ansatz nicht in Hyscho-Hydrierapparatur durchgeführt, unter konstantem H₂-Strom im Rundkolben hydriert

Die Erhöhung des Druckes fördert den Umsatz und die Ausbeute merklich.

Tab. 15 Versuche betreffend Konzentration der Hydrierlösung.
 konst. Bedingungen: Rh/C (10% Rh); 1%; t = 3 h; T = 50°C; p (H₂) = 4 bar; LM: Methanol;
 Zusatz: 0,2 ml Eisessig; 2-Naphthol-Charge 3 (Fluka)

Vers.	c ₇ [mol/l]	A(8a) [%] ^a	U(7) [%] ^a	S(8a) [%]
118	1,08	73	93	73
119	0,54	79	84	94
120	0,27	88	100	88

^a gc, über Kalibrierkurve bestimmt

In verdünnten Reaktionslösungen erhöht sich die Ausbeute an 8a.

¹ korrigierte T = (29,8±0,1)°C

² korrigierte T = (63,8±0,2)°C

4.2.4 Fehlerbetrachtung zur Aufarbeitung der Hydrieransätze

Um den Verlust an nicht umgesetztem 7 bzw. an erhaltenem 8a bei der Aufarbeitung des Hydrieransatzes zu bestimmen, wurde die zitierte Methode (vgl. Kap. 4.2.1; Methode 1) variiert. Man läßt die Hydrierlösung ca. 1 h bei RT stehen, damit sich der Katalysator gut absetzen kann. Die überstehende Lösung wird mit N₂ durch einen Teflonschlauch, an dessen Ende sich eine Filtervorrichtung befand, in einen 25 ml-Meßkolben gedrückt. Der Glasdruckbehälter und der Schlauch werden mit Lösungsmittel nachgespült und der Meßkolben bis zur Eichmarke aufgefüllt (Methode 2). Die Probenahme zur GC-Messung erfolgt wie in Kap. 4.2.1 angegeben. In Tab. 16 sind die Ergebnisse zusammengestellt. Sie zeigen, daß gewisse Verluste bei der Aufarbeitung eintreten können.

Tab. 16 Fehlerbetrachtung.

konst. Bedingungen: 1% Katalysator; t = 3 h; T = 50°C; p (H₂) = 4 bar; LM: Methanol;
Zusatz: 0,2 ml Eisessig; 2-Naphthol-Charge 3 (Fluka)

Vers.	Kat.	A(<u>8a</u>) [%] ^a	U(<u>7</u>) [%] ^a	S(<u>8a</u>) [%]	Aufarbeitung	Methode
88 ^b	Rh/C	65	96	68	vgl. Kap. 4.2.1	1
121	"	71	91	78	gemäß o.a. Vorschrift	2
122	Rh-PtO	55	100	55	vgl. Kap. 4.2.1	1
123	"	76	87	87	gemäß o.a. Vorschrift	2

^a gc, über Kalibrierkurve bestimmt

^b vgl. Tab. 10 (Opt. des LM)

Die Ausbeute läßt sich durch Modifikation der Vorschrift zur Aufarbeitung des Hydrieransatzes erhöhen.

4.2.5 Wiederverwendung von Edelmetallkatalysatoren

Die als optimal gefundenen, in Tab. 17 aufgeführten Katalysatoren sollten dahingehend überprüft werden, ob sie aus ökonomischen Gründen mehrfach verwendet werden können.

Tab. 17 Katalysatorwiederverwendung.

konst. Bedingungen: 1% Katalysator; t = 3 h; T = 50°C; p (H₂) = 4 bar; LM: Methanol;
Zusatz: 0,2 ml Eisessig; 2-Naphthol-Charge 3 (Fluka)

Vers.	Kat.	A(<u>8a</u>) [%] ^a	U(<u>7</u>) [%] ^a	S(<u>8a</u>) [%]	
121 ^{b,c}	Rh/C	71	91	78	
124 ^c	"	16	24	67	der Katalysator wurde vor der Wiederverwendung zweimal mit Methanol gewaschen

Vers.	Kat.	A(<u>8a</u>) [%] ^a	U(<u>7</u>) [%] ^a	S(<u>8a</u>) [%]	
123 ^{b, c}	Rh-PtO	76	87	87	
125 ^c	"	14	15	93	der Katalysator wurde vor der Wiederverwendung zweimal mit Methanol gewaschen

^a gc, über Kalibrierkurve bestimmt

^b vgl. Tab. 16 (Fehlerbetrachtung)

^c Aufarbeitung nach alternativer Vorschrift vgl. Kap. 4.2.4

Die Rh-Katalysatoren sind nur einmal verwendbar. Auch bei der Behandlung mit HNO₃ bzw. H₂SO₄ konnte keine Verbesserung der Ausbeute erreicht werden.

4.2.6 Einfluß der Produktionschargen des 2-Naphthols (7) auf den Ablauf der Hydrierung

Während der zahlreichen Optimierungsversuche - es wurden über 500 katalytische Hydrierungen durchgeführt - kamen zwangsläufig mehrere Chargen von 7 des gleichen Herstellers (Merck), die zwischen 1995 bis 1999 bezogen wurden, zum Einsatz. Vor dem Einsatz wurden die Chargen genau geprüft (Schmp., DC, IR-Spektrum und HPLC) und als gleichwertig befunden. Da bei den Hydrierungen mit den von der Fa. Merck gelieferten Chargen erhebliche Ausbeutedifferenzen auftraten, wurden sicherheitshalber auch Elementaranalysen durchgeführt (Tab. 18).

Tab. 18 Bezogene 2-Naphthol-Chargen und Elementaranalysen.

Ch.	Hersteller	Bestell-/ Lot.-Nr.	Qualität / Elementaranalyse	Schmp. [°C] ^a
1	Merck	1.06234 L89293 508	z. A. (> 99%) theor.: 83,3% C; 5,59% H; 11,1% O gef.: 83,3% C; 5,55% H; 11,0% O	123-123,5
2	Merck	1.06234 S0219034 820	z. A. (> 99%) theor.: 83,3% C; 5,59% H; 11,1% O gef.: 83,2% C; 5,62% H; 10,9% O	123-124
3	Fluka	70448 47666/1	f. analyt. Anw. (≥ 99%)	121,2

^a vgl. Kap. 4.6.8

Stark variierende Ergebnisse veranlaßten die nachfolgenden Versuche (Tab. 19).

Tab. 19 Hydrierergebnisse mit den in Tab. 18 aufgeführten 2-Naphthol-Chargen.
 konst. Bedingungen: Rh/C (10% Rh); 1%; t = 3 h; T = 50°C; p (H₂) = 4 bar; LM: Methanol;
 Zusatz: 0,2 ml Eisessig

Vers.	Ch. von <u>7</u>	A(<u>8a</u>) [%] ^a	U(<u>7</u>) [%] ^a	S(<u>8a</u>) [%]
38 ^b	1	49	73	67
87 ^c	2	21	53	40
126	2 ^d	54	73	74
127	2 ^d	65	78	83
88 ^c	3	65	96	68

^a gc, über Kalibrierkurve bestimmt

^b vgl. Tab. 10 (Opt. des Kat.)

^c vgl. Tab. 11 (Opt. des LM)

^d 2-Naphthol-Charge 2 (Merck) über präparative Säule gesäubert

Das schlechte Ergebnis mit der Charge 2 (Vers. 87) provozierte nach Vortesten auf DC-Platten eine Reinigung durch SC. Diese erfolgte an einer Kieselgel 60-Säule mit dem Eluens n-Hexan/Ethylacetat (6+1, [V/V]). Es wurden 50 Fraktionen zu je 25 ml gesammelt, von denen jeweils eine Probe auf eine Kieselgel 60 F₂₅₄-Platte aufgetragen und mittels UV ausgewertet wurde. Nach ca. 6 Fraktionen tauchten Eluate auf, die mehrere Flecken zeigten (dc: hR_F = 80 als 1-Naphthol; hR_F = 30 als 7 und hR_F = 10). Die beiden Verunreinigungen konnten trotz Anreicherungsversuchen wegen zu geringer Mengen nicht in ihrer Identität geklärt werden. Nach sc Reinigung von 7 (Lot.-Nr.: S0219034 820) wurden bei der Hydrierung die gleichen Ergebnisse wie mit der Charge 3 (Lot.-Nr.: 47666/1) erzielt. Optisch unterscheiden sich die Qualitäten nur in der RAL-Klassifikation (Lot.-Nr.: S0219034 820 - rosa - RAL: 060.80.10; Lot.-Nr.: 47666/1 - weiß - RAL: 000.90.03). Offenkundig enthält die 2-Naphthol-Charge 2 mit der Lot.-Nr.: S0219034 820 ein starkes Katalysatorgift, das sc abgetrennt werden kann. Rücksprachen mit dem Hersteller über das Phänomen ergaben keine befriedigenden Aussagen.

4.2.7 Präparative Aufarbeitung von Hydrierversuchen

Da die Hydriererausbeuten wegen der zahlreichen abzuklärenden Parameter gc bestimmt wurden, wurden nur ausgewählte Versuche präparativ aufgearbeitet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels resultierte ein violetter, allmählich kristallisierender Rückstand, der wegen der Nebenprodukte weder durch Fraktionierung noch durch SC befriedigend gereinigt werden konnte. Zusätzlich wurde die Extraktion der natronalkalischen Lösung mit Chloroform^[126], Methylenchlorid, Diethylether bzw. mit Toluol^[171] untersucht. Aus

der alkalischen Phase konnte nach Ansäuern im Gegensatz zur Literatur nur wenig 8a, verunreinigt mit unumgesetztem 7, erhalten werden. Alle anderen Verunreinigungen, wie 21, 19, 18, 17, 3,4-Dihydro-1*H*-naphthalin-2-on bzw. Octahydro-naphthalin-2-on befanden sich nach dem Ergebnis der gc Analyse zusammen mit der Hauptmenge an 8a vollständig in der ersten organischen Phase.

4.3 Methylierung von 5,6,7,8-Tetrahydro-[2]naphthol (8a) zu 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (9)

4.3.1 Referenzversuche

Im Hinblick auf eine geplante technische Umsetzung wurde nach Literaturverfahren zunächst versucht, optimale Bedingungen für die Methylierung von 8a (98%, Acros, Geel/Belgien) zu 9 unter ökonomischen Aspekten zu finden:

- Vers. 1: ⇒ Methylierung mit Dimethylsulfat im alkalischen Milieu^[137]
 Vers. 2.1-2: ⇒ Methylierung mit Dimethylsulfat/KOH im organischen Milieu^[29,58]
 Vers. 3: ⇒ Methylierung mit Dimethylcarbonat/K₂CO₃/Kronenether^[69]
 Vers. 4: ⇒ Methylierung mit (Trimethylsilyl)diazomethan-Lsg. in Hexan^[59]
 Vers. 5.1-2: ⇒ Methylierung mit p-Toluolsulfochlorid/Methanol (ohne Isolierung)^[149]
 oder direkt mit p-Toluolsulfonsäuremethylester
 Vers. 6.1-3: ⇒ Methylierung mit Methanol/H₂SO₄^[136,150,151]

In Tab. 20 sind die Parameter der vorstehenden Versuche und die Ergebnisse niedergelegt. In vielen Fällen erwies sich als notwendig, die Literaturparameter nach ersten Versuchen zu variieren. In der Tabelle ist eine Auswahl von charakteristischen Methylierungen zusammengestellt. Die Größe der Ansätze lag im Bereich von $3,6 \cdot 10^{-3}$ bis $6,75 \cdot 10^{-2}$ Mol an Edukt 8a.

Tab. 20 Methylierungsansätze mit 8a.

Vers.	Lit.	A [%] _{Lit.}	t _{prakt.} [h]	T _{prakt.} [°C]	A(<u>9</u>) [%] ^a _{prakt.}	U(<u>8a</u>) [%] ^a _{prakt.}	Ansatzfaktor ^b
1	¹³⁷	73 ^c	0,5	≤ 40/100 ^d	98	100	- ^e
2.1	²⁹	48 ^f	16 ^g	≤ 40/100 ^d	67	68	5,0
2.2	⁵⁸	90 ^c	96 ^g	65	99	100	0,5
3	⁶⁹	82 ^c	120 ^g	100	90	97	2,0
4	⁵⁹	100 ^c	30 ^g	25	90	94	7,0
5.1	¹⁴⁹	96 ^h	4 ⁱ	15/100 ^k	63	98	0,1
5.2		-	1	100	98	100	-
6.1 ^l	¹⁵⁰	-	81	90	14	26	- ^e
6.2	¹³⁶	> 90 ^c	55 ^g	100	19	45	- ^e
6.3 ^m	¹⁵¹	91 ^c	4	100	32	44	5,405*10 ⁻⁶

^a gc bestimmt (ohne Kalibrierung)

^b Ansatzgröße im Verhältnis zum Literaturansatz

^c Ausbeute auf Methylierung zu 2-Methoxynaphthalin (Nerolin-alt) bezogen

^d zur Vervollständigung der Reaktion

^e kein genauer Reaktionsansatz, da in der Literatur nur das Verhältnis der Reaktanden angegeben

^f Ausbeute auf Methylierung zu 3-Methoxy-D-homoestra-1,3,5(10),8,14-pentaenon bezogen

- ^g Abweichung zur Literatur (t-Erhöhung)
^h ohne Isolierung des p-Toluolsulfonsäureesters; Ausbeute auf Methylierung zu Ethyl-2-naphthylether (Nerolin-neu) bezogen
ⁱ davon zur p-Toluolsulfonsäuremethylester-Darstellung 3h benötigt
^k bei T = 15°C wird der p-Toluolsulfonsäuremethylester dargestellt; bei T = 100°C wird 8a verethert
^l Ansatz: 6,7 mmol 8a + 493,1 mmol Methanol; 112,6 mmol konz. H₂SO₄ zugetroft; 81 h unter Rückfluß gerührt (pH=3-4); mit Ether extrahiert
^m Ansatz: 67,5 mmol 8a + 288,5 mmol Methanol; 46,4 mmol konz. H₂SO₄ zugetropft; 4 h unter Rückfluß gerührt; mit NaOH (40%) auf pH=8-9 eingestellt; mit Toluol extrahiert; org. Phase 15 h mit Aktivkohle behandelt

4.3.2 Allgemeine Versuchsvorschriften

Die Methylierungen wurden, wenn nicht anders beschrieben, nach den vorliegenden Literaturangaben durchgeführt. Die Modifikationen betrafen im allgemeinen die Reaktionszeit.

Die direkte Methylierung von 8a mit p-Toluolsulfonsäuremethylester (Tab. 20, Vers. 5.2) erfolgt nach der indirekten Methode (Vers. 5.1), dabei entfällt die „in situ“ Darstellung des Methylierungsreagenz, da bereits der p-Toluolsulfonsäuremethylester (≥ 97%, Fluka) eingesetzt wird.

Der Unterschied in den Versuchen 6.1, 6.2 und 6.3 (Tab. 20) liegt in den Molverhältnissen der eingesetzten Reagenzien. Im Versuch 6.1 wurden 8a, Methanol und Schwefelsäure (96%^{ig}) im Verhältnis 1:73,3:16,7 im Gegensatz zu Versuch 6.2 (Molverhältnis 1:3,6:0,6) sowie zu Versuch 6.3 (Molverhältnis 1:4,3:0,7) eingesetzt.

4.3.3 Eintopf-Synthese von 9 aus 7

Bei den folgenden Versuchen (Tab. 21) wurde zur Untersuchung einer möglichen Verfahrensvereinfachung nicht das reine 8a sondern das Filtrat von eingesetzten Hydrierversuchen eingesetzt, die 85% 8a neben 15% Verunreinigungen (gc Analyse) enthielten.

Tab. 21 Methylierung des Katalysatorfiltrats (ca. 10%ige Lösungen).

Vers.	Methylierungsmittel	A(<u>8a</u>) [%] ^{a, b}	A(<u>9</u>) [%] ^a	U(<u>8a</u>) [%] ^a	t _{prakt.} [h] ^c
7 ^d	Dimethylsulfat - wäßrig ¹³⁷	85	67	98	
8.1	Dimethylsulfat - in Methanol ²⁹	85	68	86	72
8.2 ^d	Dimethylsulfat - in 1,4-Dioxan ⁵⁸	85	63	80	
9 ^d	Dimethylcarbonat ⁶⁹	85	64	100	96
10 ^d	Trimethylsilyldiazomethan ⁵⁹	85	75	94	54
11.1 ^d	p-Toluolsulfonsäuremethylester ^{e, 149}	75	21	94	
11.2 ^d	p-Toluolsulfonsäuremethylester ^f	85	79	99	

^a gc bestimmt (ohne Kalibrierung)

- b Ausbeute von 8a nach der Hydrierung
- c nur bei Abänderung zum Referenzversuch (vgl. Kap. 4.3.1, Tab. 20) aufgeführt
- d Ansatz auf 7 berechnet (sonst auf Ausbeute von 8a nach der Hydrierung)
- e in situ eingesetzt: aus p-Toluolsulfochlorid/Methanol/NaOH
- f direkt eingesetzt

4.3.4 Präparative Aufarbeitung von 9 aus Methylierungsansätzen

Nach dc Vorversuchen erwies sich für die präparative SC zur Trennung von 9 vom Ausgangsstoff 8a und anderen Nebenprodukten ein Gemisch von n-Hexan/Ethylacetat (6+1, [V/V], an einer stationären Kieselgel-60-Phase mit $l_{\text{Säule}} = 50 \text{ cm}$; $\varnothing_{\text{Säule}} = 3 \text{ cm}$ als optimal. Die erhaltenen 25 ml-Fractionen wurden dc geprüft und gemäß Befund vereinigt und aufgearbeitet. So konnte der Methylierungsansatz in zwei Hauptfraktionen aufgetrennt werden, die sich dc unterschieden (dc: $hR_F = 75$ und $hR_F = 31$). Die erste Fraktion enthält dabei das gewünschte Produkt 9, die zweite Fraktion nicht umgesetztes Edukt 8a. Zur quantitativen Ausbeutebestimmung wurden die dc reinen Fraktionen mit $hR_F = 75$ vereinigt, das Lösungsmittel bei $T = 40\text{-}50^\circ\text{C}$ und $p = 300 \text{ mbar}$ abdestilliert und der Rückstand noch einmal gc auf Reinheit geprüft.

Dieses Verfahren bewährte sich auch bei weiteren Methylierungsansätzen. Durchschnittlich kann mit dieser Vorgehensweise 9 in 96%iger Reinheit erhalten werden.

4.4 Oxidation von 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (9) zu 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalinon (10)

Mit verschiedenen Oxidationsmitteln wurde in Anlehnung an literaturbekannte Verfahren versucht 10 aus 9 (95,5%, vgl. Kap. 4.1) mit optimaler Ausbeute bei Berücksichtigung umweltschonender Aspekte darzustellen:

Vers. 12: ⇒ Oxidation mit Kaliumperoxodisulfat/Kupfer(II)-Sulfat-Pentahydrat^[168]

Vers. 13.1-2: ⇒ Oxidation mit 2,3-Dichlor-dicyan-p-benzochinon in wäßriger Essigsäure^[169] bzw. in Methanol^[30,32]

Vers. 14: ⇒ Oxidation mit Chrom(VI)-Oxid in Aceton^[155]

Vers. 15: ⇒ Oxidation mit Kaliumpermanganat/Kupfer(II)-Sulfat-Pentahydrat^[170]

Tab. 22 gibt die Verfahrensdaten sowie die erzielten Ergebnisse wieder.

Tab. 22 Oxidationsansätze mit 9.

Vers.	Lit.	t [h]	T [°C]	A(<u>10</u>) [%] _{Lit.}	A(<u>10</u>) [%] ^a _{prakt.}	U(<u>9</u>) [%] ^a _{prakt.}	Ansatzfaktor ^b
12	¹⁶⁸	3	85 ^c	45	4	63	0,25
13.1	¹⁶⁹	0,5	100	65	88	100	0,5
13.2	^{30,32}	2	25	70	23/30 ^d	79/80 ^d	- ^e
14	¹⁵⁵	7 ^f	-5 ^g /25	61	72	80	0,05
15	¹⁷⁰	72	60	85	86	99	3,0

^a gc bestimmt (ohne Kalibrierung)

^b Ansatzgröße im Verhältnis zum Literaturansatz

^c Abweichung zur Literatur (T-Erhöhung)

^d unter N₂-Atmosphäre

^e kein genauer Reaktionsansatz, da in der Literatur nur das Verhältnis der Reaktanden angegeben

^f davon zur Reagenzienzugabe 1 h benötigt

^g bei T = -5°C wird die CrO₃-Lösung zugetropft

Kaliumpermanganat mit Cu-Katalyse stellt überraschenderweise ein ausgezeichnetes Oxidans dar.

4.5 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalinon (10) aus 2-Naphthol (7) ohne Isolierung der Zwischenprodukte

Um die Synthese von 10 den Gegebenheiten der industriellen Produktion anpassen zu können, wurden die Zwischenprodukte 8a und 9 nicht isoliert sondern kontinuierlich weiterverarbeitet. Der Verlauf der Reaktionsschritte wurde mittels GC verfolgt. Deren Daten sind in Tab. 23 dokumentiert.

Tab. 23 In situ Versuch zu 10.

Vers.	U(<u>7</u>) [%] ^a	A(<u>8a</u>) [%] ^a	U(<u>8a</u>) [%] ^a	A(<u>9</u>) [%] ^a	U(<u>9</u>) [%] ^a	A(<u>10</u>) [%] ^a
16	78 ^b	65 ^b	99 ^c	60 ^c	100 ^d	9 ^d

^a gc bestimmt (ohne Kalibrierung)

^b Hydrierung: 1% Rh-PtO (45,92% Rh+20,45% Pt); t = 6 h; T = 50°C; p (H₂) = 4 bar; LM: Methanol; Zusatz: 0,2ml Eisessig; 2-Naphthol-Charge 4 (Fluka)

^c Methylierung: vgl. Kap. 4.3.1, Tab. 20, Vers. 5.2 bzw. Kap. 4.3.3, Tab. 21, Vers. 11.2

^d Oxidation: vgl. Kap. 4.4, Tab. 22, Vers. 13.1

Vergleicht man das Ergebnis von 9% d. Th. über drei Stufen mit dem Ergebnis von ca. 64% d. Th. bei der Aufarbeitung der zwei Zwischenprodukte, so ergibt sich eindeutig, daß die Mitführung der Nebenprodukte eine ökonomische Synthese von 10 auf diesem Weg nicht ermöglicht.

4.6 Analytik

4.6.1 Dünnschicht- (DC) und Säulenchromatographie (SC)

Es wurden POLYGRAM[®] SIL G/UV₂₅₄ Fertigfolien der Fa. Macherey-Nagel, Düren sowie DC-Alufolien bzw. -Platten Kieselgel 60 F₂₅₄ der Fa. Merck, Darmstadt verwendet. Die Visualisierung der Flecken erfolgte mit einer HP-UVIS-Lampe der Desaga GmbH (Sarstedt-Gruppe), Wiesloch ($\lambda = 254$ nm).

Die SC ($l_{\text{Säule}} = 50$ cm; $\varnothing_{\text{Säule}} = 3$ cm) erfolgte an Kieselgel 60 der Korngröße 0,063 bis 0,200 mm der Fa. Merck mit einer Tropfgeschwindigkeit von 5 ml/min unter dc Kontrolle.

4.6.2 Gaschromatographie (GC)

Es wurde mit einem Chromatographen GC-14A der Fa. Shimadzu, Duisburg registriert. Die Trennungen erfolgten an einer Poly(5%-diphenyl-95%-dimethyl)siloxan Kapillarsäule (DB-5) von J&W Scientific, (30 m; ID: 0,25 mm; Filmdicke: 0,25 μm ; FID; Trägergas: N₂).

Entsprechend den zu untersuchenden Substanzen und Ansätzen wurde unter folgenden Trennbedingungen gearbeitet:

a) Referenzsubstanzen/Ansätze zur Hydrierung von 2-Naphthol (7) (vgl. Kap. 4.2):

Säulentemperatur:	70°C isotherm (5 min); 5°/min auf 200°C, isotherm (10 min)
Injektortemperatur:	250°C
Detektortemperatur:	280°C
Split:	1:15 (1 μl Injektionsvolumen)

b) Ansätze zur Methylierung von 5,6,7,8-Tetrahydro-[2]naphthol (8a) und zur Oxidation von 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (9) (vgl. Kap. 4.3, 4.4 und 4.5):

Säulentemperatur:	70°C isotherm (5 min); 5°/min auf 200°C, isotherm (10 min); 5°/min auf 220°C, isotherm (10 min); 5°/min auf 300°C, isotherm (10 min)
Injektortemperatur:	250°C
Detektortemperatur:	280°C
Split:	1:15 (1 μl Injektionsvolumen)

4.6.3 Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC)

Die Chromatogramme wurden mit einem Shimadzu-System (Pumpe LC-10AS, isokratisch; Autoinjektor SIL-10A; UV-Detektor SPD-M10A, Diodenarray; Bus-Modul CBM-10A) erstellt und mit der Software Class-LC10 ausgewertet. Die chromatographische Trennung der Substanzen erfolgte an einer LiChrospher[®] RP-18-Säule (125 × 4 mm; 100 µm), mit dem Fließmittelgemisch Acetonitril/Wasser (50+50 [V/V]), bei Flüssen von 0,5 bis 0,8 ml/min und bei Detektorwellenlängen 218, 220 und 228 nm.

4.6.4 GC-MS-Kopplung

Die Messungen wurden mit einem GC 3400 Varian, Darmstadt und MS SSQ 710 Finnigan MAT, Bremen durchgeführt. Die gc Trennung erfolgte an einer Chrompack CP SIL5 CB Kapillare (25m; Polymethylsilicon; ID: 0,25 mm; Filmdicke: 0,25 µm; Trägergas: He) unter folgenden Bedingungen:

Säulentemperatur: 60°C isotherm (2 min); 20°/min auf 300°C, isotherm (15 min)

Säulenvordruck: 10 psi

Injektortemperatur: 150°C

Detektortemperatur: 290°C

4.6.5 Infrarotspektroskopie

Die IR-Spektren wurden mit einem Magna-IR[™] FT-Spektrometer 550 der Fa. Nicolet, Madison aufgenommen und mit der Omnic-Software ausgewertet. Die Feststoffe wurden als KBr-Preßlinge vermessen.

4.6.6 BET-Methode

Die BET-Adsorptionsmessungen wurden mit einem Gerät Autochem 2910 der Fa. Micrometrics durchgeführt. 0,2 bis 0,4 g der Katalysatorproben wurden hierbei in Quarzwatteeinsätzen in einem N₂/He(30/70)-Strom (50 ml/min) einem Temperaturprogramm unterzogen. Die Adsorbatmenge wurde mittels WLD quantifiziert.

4.6.7 Elementaranalysen

Der Rhodium-Gehalt ausgewählter Katalysatorproben (vgl. Kap. 4.2.3) wurde im Mikroanalytischen Labor Pascher, Remagen-Bandorf bestimmt. Dazu wurden die Proben

unter Druck in Teflonbomben aufgeschlossen und mittels ICP vermessen (Varianz der Analyseergebnisse max. 1% Abweichung bei einer Doppelbestimmung).

Die C,H,O-Analysen der 2-Naphthol-Chargen wurden ebenfalls im o.g. Labor durchgeführt.

4.6.8 Schmelzpunktbestimmung

Die Schmelzpunkte wurden in offenen Glaskapillaren mit einem Schmelzpunktgerät 530 der Fa. Büchi, Flawil/Schweiz bei einer Aufheizgeschwindigkeit von 1-2°C/min ermittelt und sind unkorrigiert.

5 Anhang

Abb. A1 GC von Versuch 15 (vgl. Kap. 4.2.3, Tab. 10) zur Hydrierung von 7.
Bedingungen: 1% Rh-Mohr (94% Rh); t = 3 h; T = 50°C

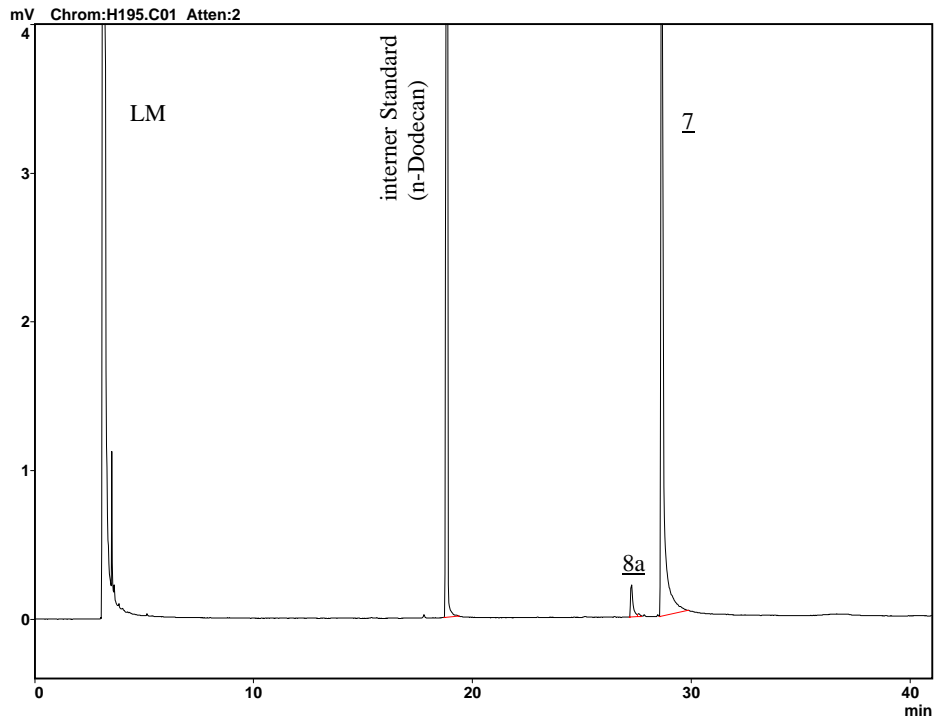
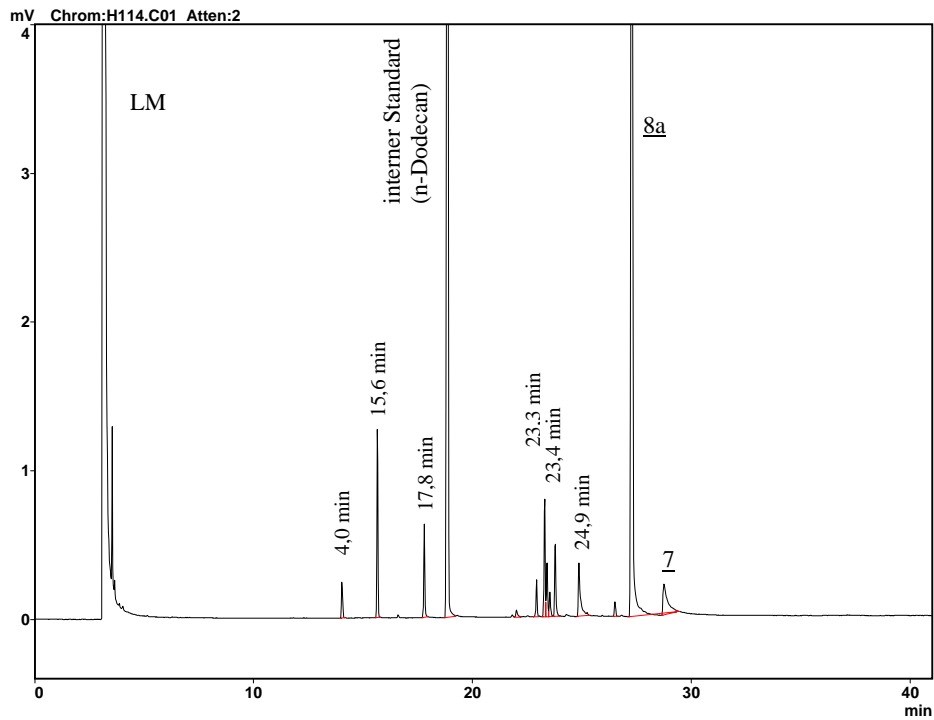


Abb. A2 GC von Versuch 16 (vgl. Kap. 4.2.3, Tab. 10) zur Hydrierung von 7.
Bedingungen: 5% Rh-Mohr (94% Rh); t = 3 h; T = 50°C



t_R: 14,0 min (trans-Decahydronaphthalin-19b); 15,6 min (cis-Decahydronaphthalin-19a);
17,8 min (1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-21); 23,3 min (cis-Decahydro-[2]naphthol-18a);
23,4 min (trans-Decahydro-[2]naphthol-18b); 24,9 min (1,2,3,4-Tetrahydro-[2]naphthol-17); 27,3 min (8a);
28,7 min (7)

Abb. A3 GC von Versuch 4 (vgl. Kap. 4.2.3, Tab. 10) zur Hydrierung von 7.
Bedingungen: 5% Pt-Schwarz (98,32% Pt); t = 3 h; T = 50°C

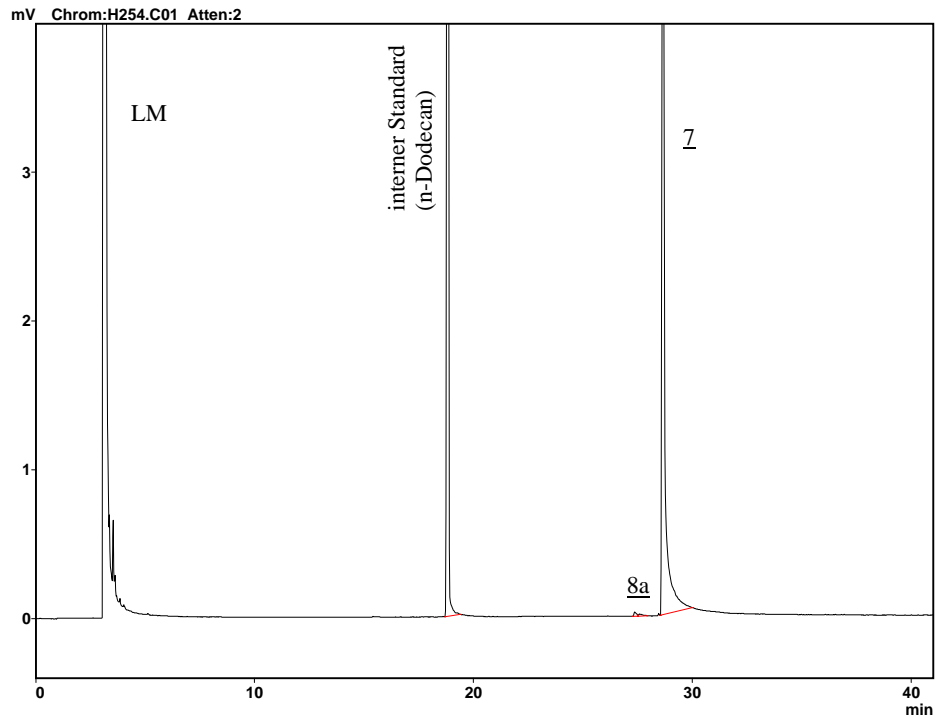


Abb. A4 GC von Versuch 19 (vgl. Kap. 4.2.3, Tab. 10) zur Hydrierung von 7.
Bedingungen: 5% Pt-Mohr (98,57% Pt); t = 3 h; T = 50°C

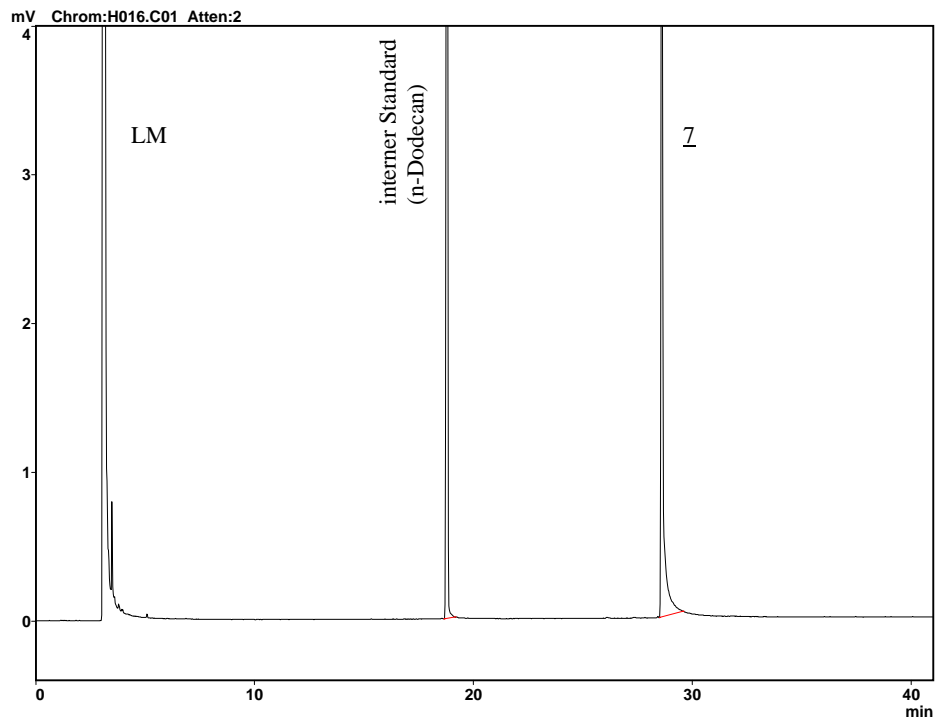
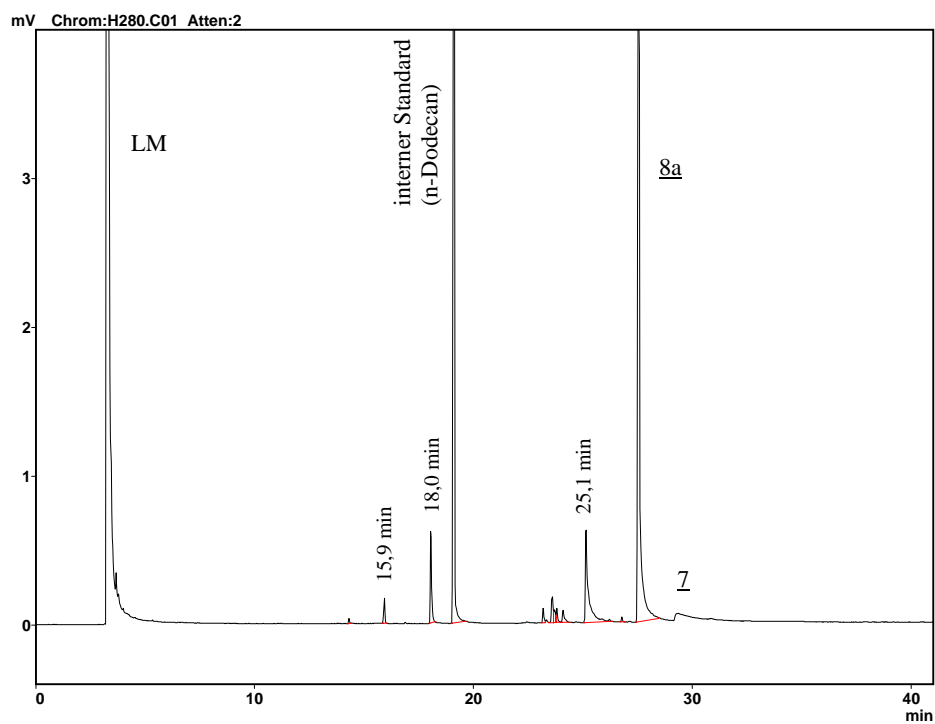


Abb. A5 GC von Versuch 29 (vgl. Kap. 4.2.3, Tab. 10) zur Hydrierung von 7.
Bedingungen: 1% Rh-PtO (45,92% Rh + 20,45% Pt); t = 6 h; T = 50°C



t_R : 15,9 min (cis-Decahydronaphthalin-19a); 18,0 min (1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-21);
25,1 min (1,2,3,4-Tetrahydro-[2]naphthol-17); 27,5 min (8a)

Abb. A6 GC von Versuch 21 (vgl. Kap. 4.2.3, Tab. 10) zur Hydrierung von 7.
Bedingungen: 0,5% Rh-PtO (45,92% Rh + 20,45% Pt); t = 3 h; T = 50°C

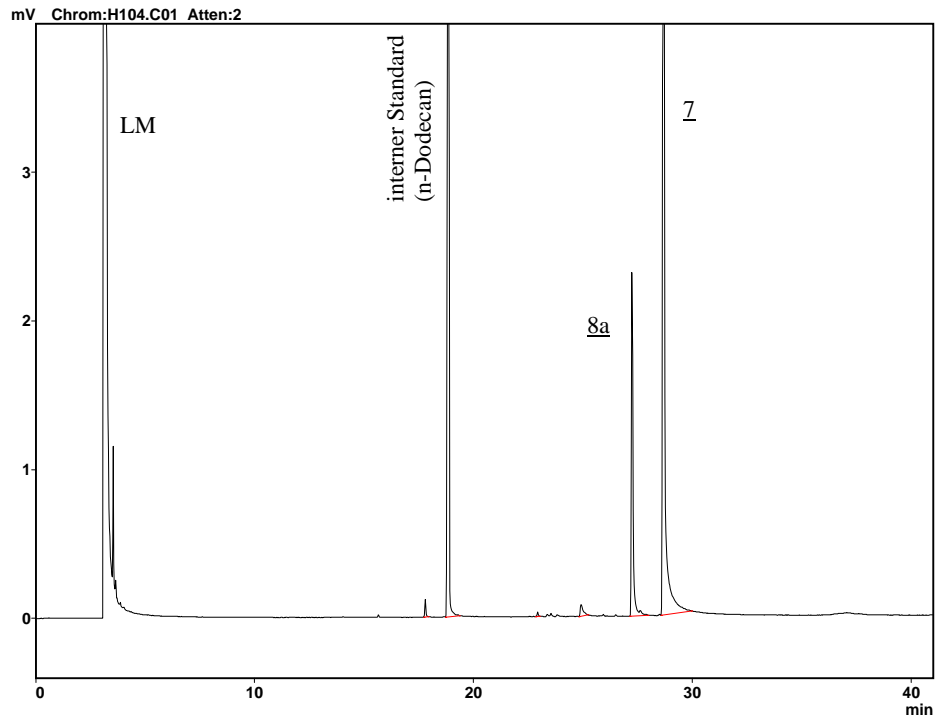
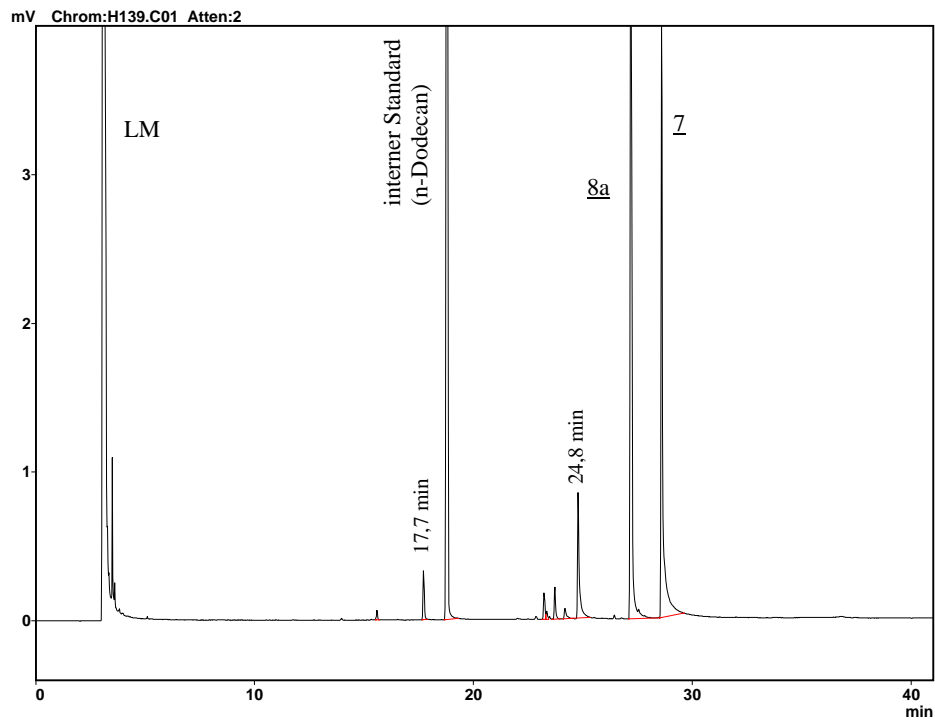
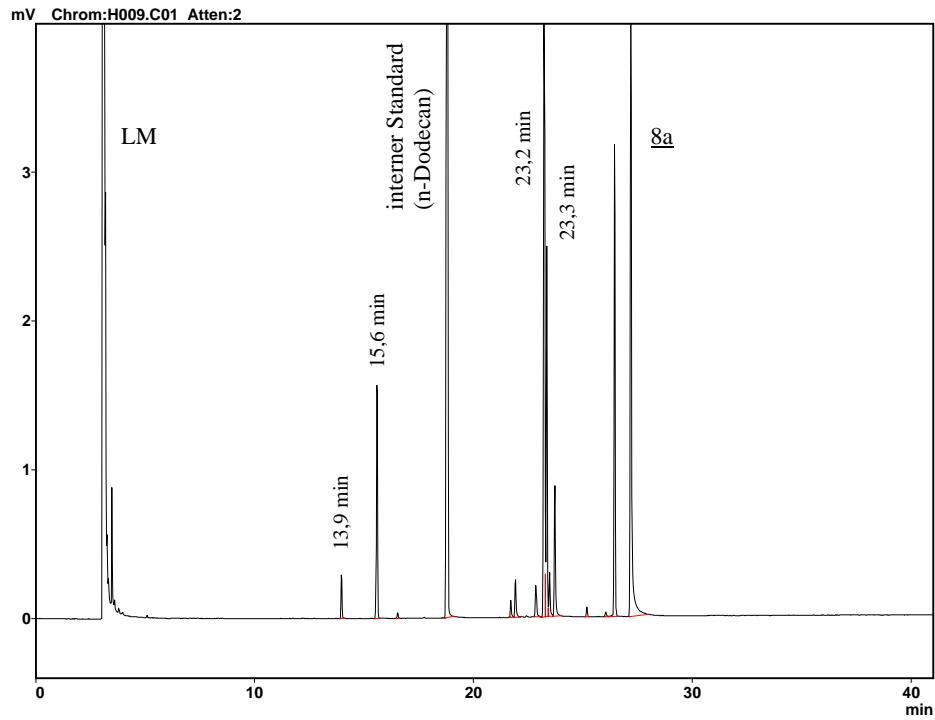


Abb. A7 GC von Versuch 26 (vgl. Kap. 4.2.3, Tab. 10) zur Hydrierung von 7.
Bedingungen: 1% Rh-PtO (45,92% Rh + 20,45% Pt); t = 3 h; T = 50°C



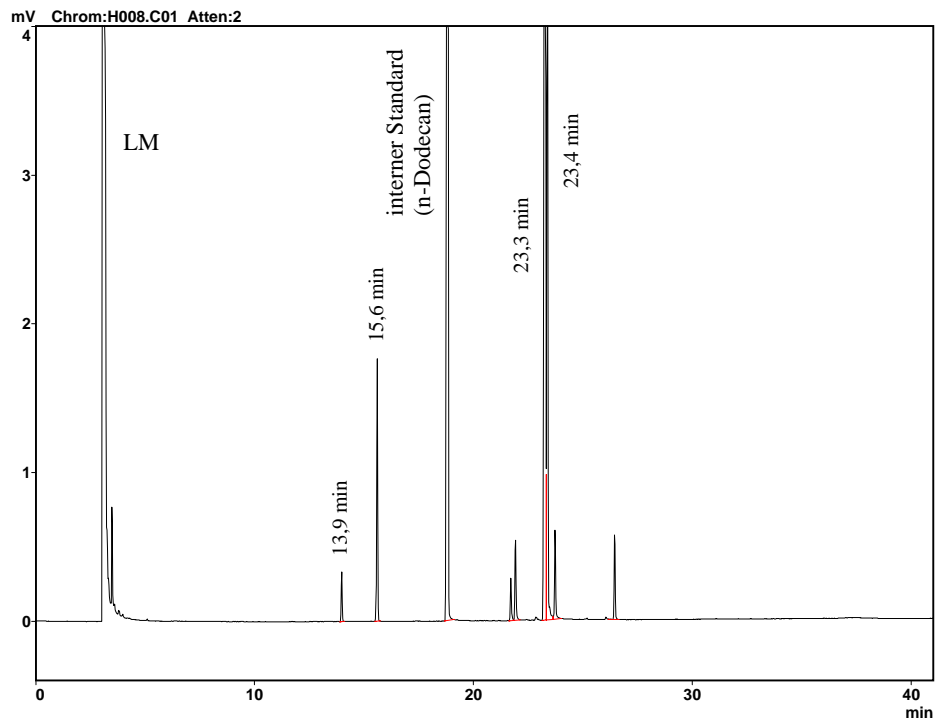
t_R: 17,7 min (1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-21); 24,8 min (1,2,3,4-Tetrahydro-[2]naphthol-17); 27,2 min (8a); 28,6 min (7)

Abb. A8 GC von Versuch 30 (vgl. Kap. 4.2.3, Tab. 10) zur Hydrierung von 7.
Bedingungen: 2% Rh-PtO (45,92% Rh + 20,45% Pt); t = 3 h; T = 50°C



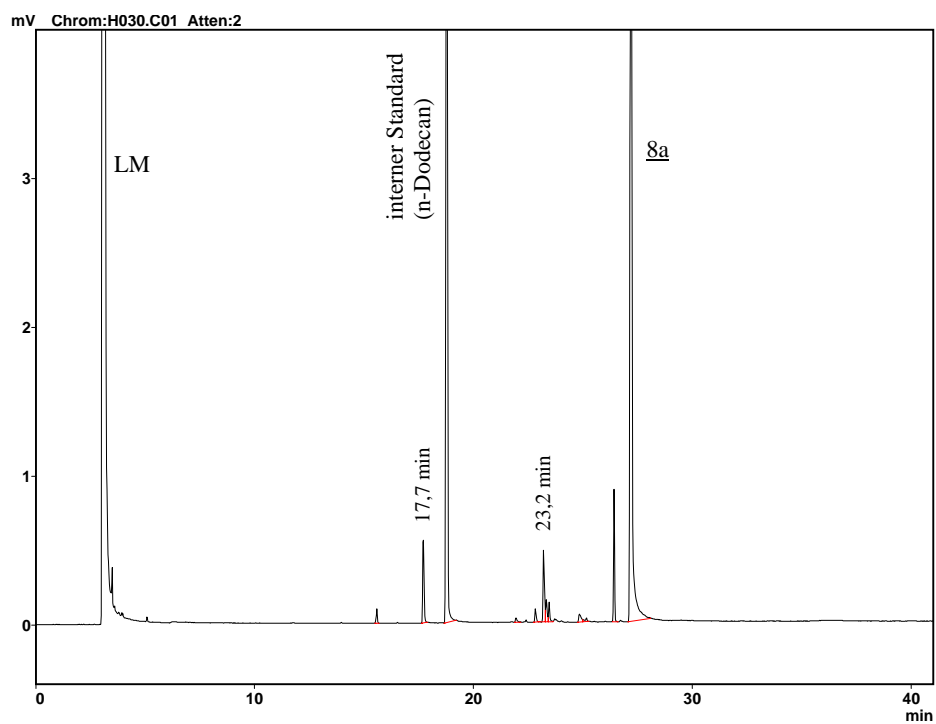
t_R : 13,9 min (trans-Decahydronaphthalin-19b); 15,6 min (cis-Decahydronaphthalin-19a);
23,2 min (cis-Decahydro-[2]naphthol-18a); 23,3 min (trans-Decahydro-[2]naphthol-18b); 27,2 min (8a)

Abb. A9 GC von Versuch 31 (vgl. Kap. 4.2.3, Tab. 10) zur Hydrierung von 7.
Bedingungen: 5% Rh-PtO (45,92% Rh + 20,45% Pt); t = 3 h; T = 50°C



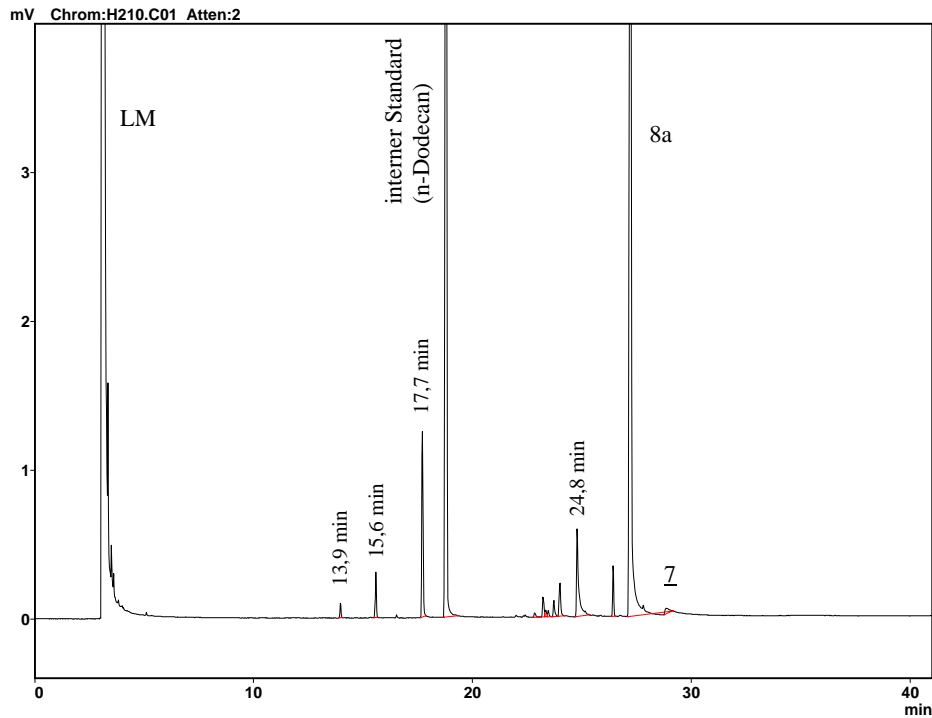
t_R : 13,9 min (trans-Decahydronaphthalin-19b); 15,6 min (cis-Decahydronaphthalin-19a);
23,3 min (cis-Decahydro-[2]naphthol-18a); 23,4 min (trans-Decahydro-[2]naphthol-18b)

Abb. A10 GC von Versuch 52 (vgl. Kap. 4.2.3, Tab. 10) zur Hydrierung von 7.
Bedingungen: 5% Rh/Al₂O₃ (10% Rh); t = 3 h; T = 50°C



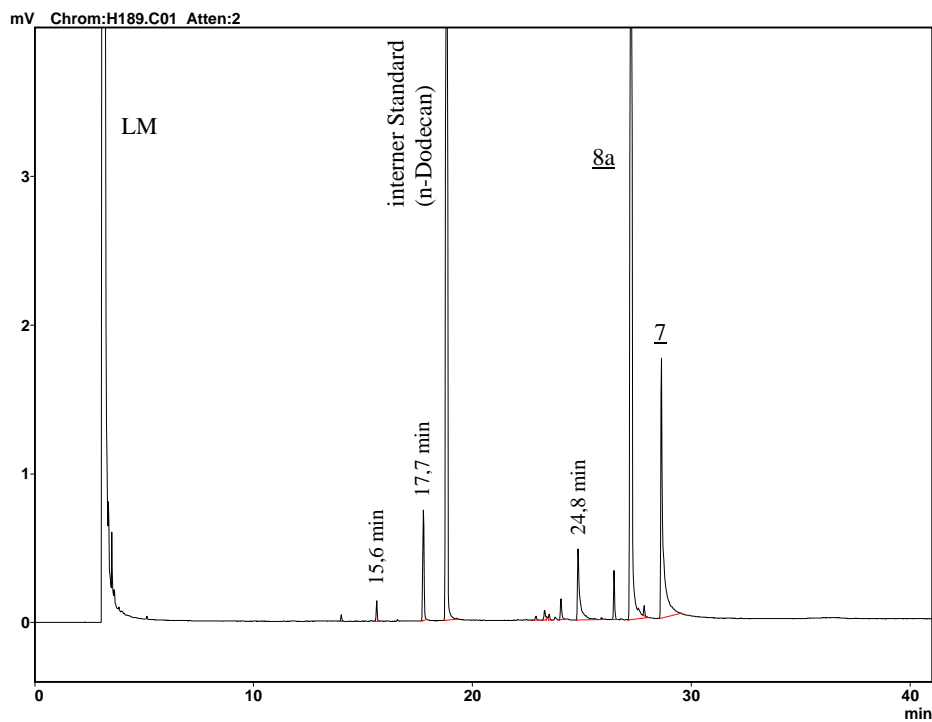
t_R: 17,7 min (1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-21); 23,2 min (cis-Decahydro-[2]naphthol-18a); 27,2 min (8a)

Abb. A11 GC von Versuch 41 (vgl. Kap. 4.2.3, Tab. 10) zur Hydrierung von 7.
Bedingungen: 1% Rh/C (10% Rh); t = 6 h; T = 50°C



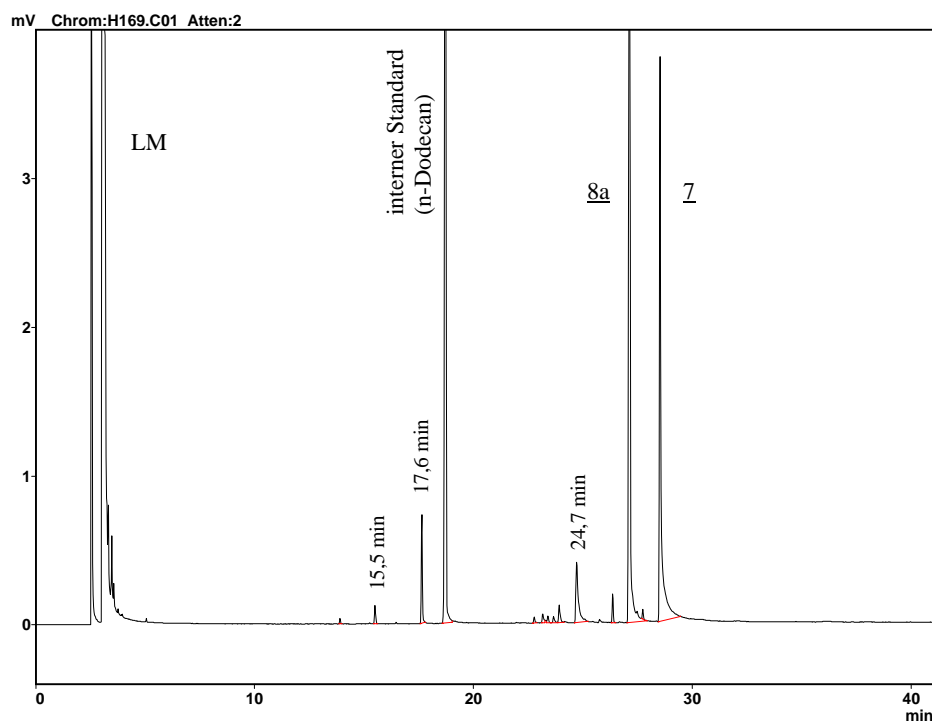
t_R : 13,9 min (trans-Decahydronaphthalin-19b); 15,6 min (cis-Decahydronaphthalin-19a);
17,7 min (1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-21); 24,8 min (1,2,3,4-Tetrahydro-[2]naphthol-17); 27,2 min (8a);
28,8 min (7)

Abb. A12 GC von Versuch 39 (vgl. Kap. 4.2.3, Tab. 10) zur Hydrierung von 7.
Bedingungen: 1% Rh/C (10% Rh); t = 4 h; T = 50°C



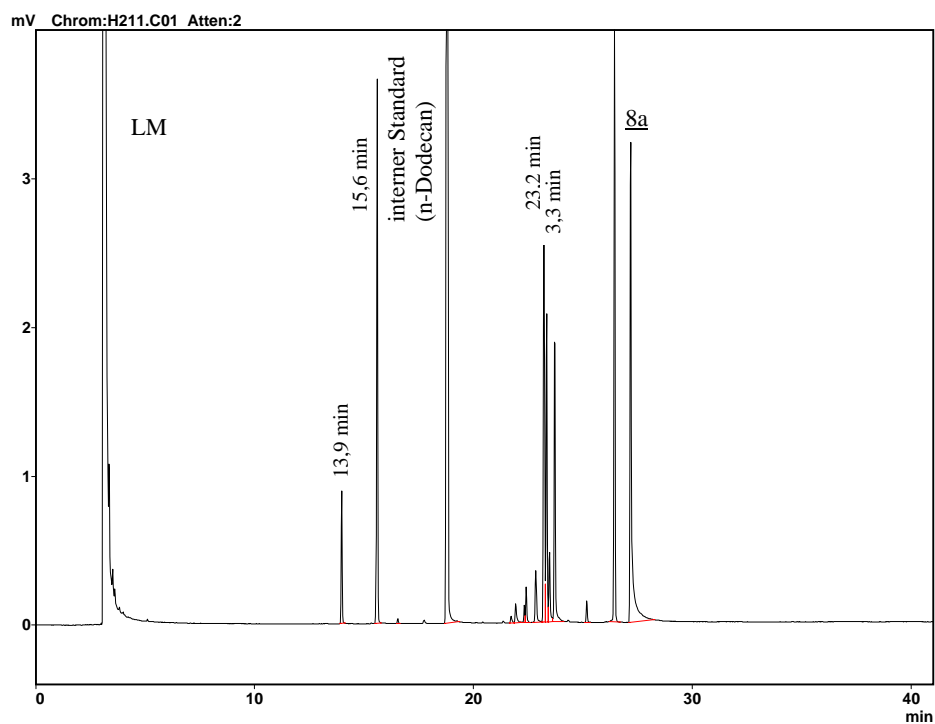
t_R : 15,6 min (cis-Decahydronaphthalin-19a); 17,7 min (1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-21);
24,8 min (1,2,3,4-Tetrahydro-[2]naphthol-17); 27,8 min (8a); 28,6 min (7)

Abb. A13 GC von Versuch 38 (vgl. Kap. 4.2.3, Tab. 10) zur Hydrierung von 7.
Bedingungen: 1% Rh/C (10% Rh); t = 3 h; T = 50°C



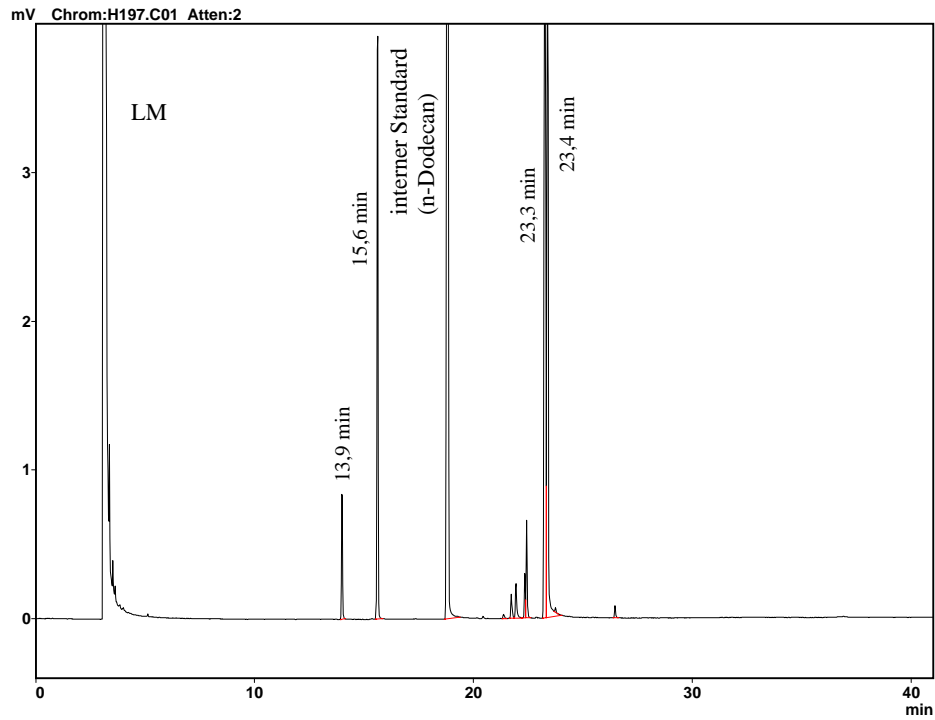
t_R : 15,5 min (cis-Decahydronaphthalin-19a); 17,6 min (1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-21);
24,7 min (1,2,3,4-Tetrahydro-[2]naphthol-17); 27,7 min (8a); 28,5 min (7)

Abb. A14 GC von Versuch 42 (vgl. Kap. 4.2.3, Tab. 10) zur Hydrierung von 7.
Bedingungen: 2% Rh/C (10% Rh); t = 3 h; T = 50°C



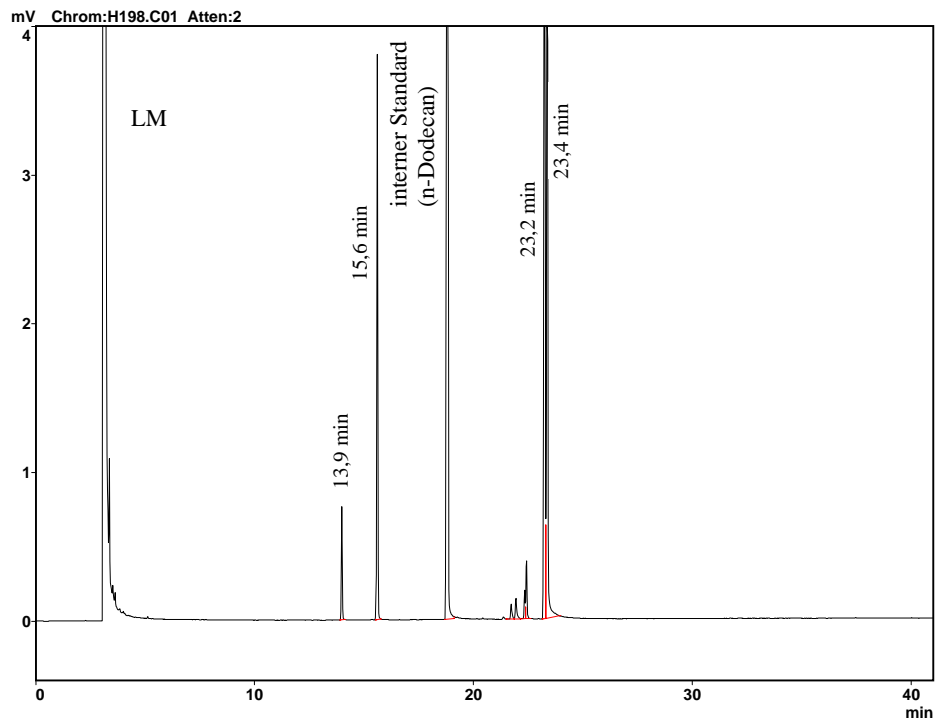
t_R : 13,9 min (trans-Decahydronaphthalin-19b); 15,6 min (cis-Decahydronaphthalin-19a);
23,2 min (cis-Decahydro-[2]naphthol-18a); 23,3 min (trans-Decahydro-[2]naphthol-18b);
27,2 min (8a)

Abb. A15 GC von Versuch 43 (vgl. Kap. 4.2.3, Tab. 10) zur Hydrierung von 7.
Bedingungen: 3% Rh/C (10% Rh); t = 3 h; T = 50°C



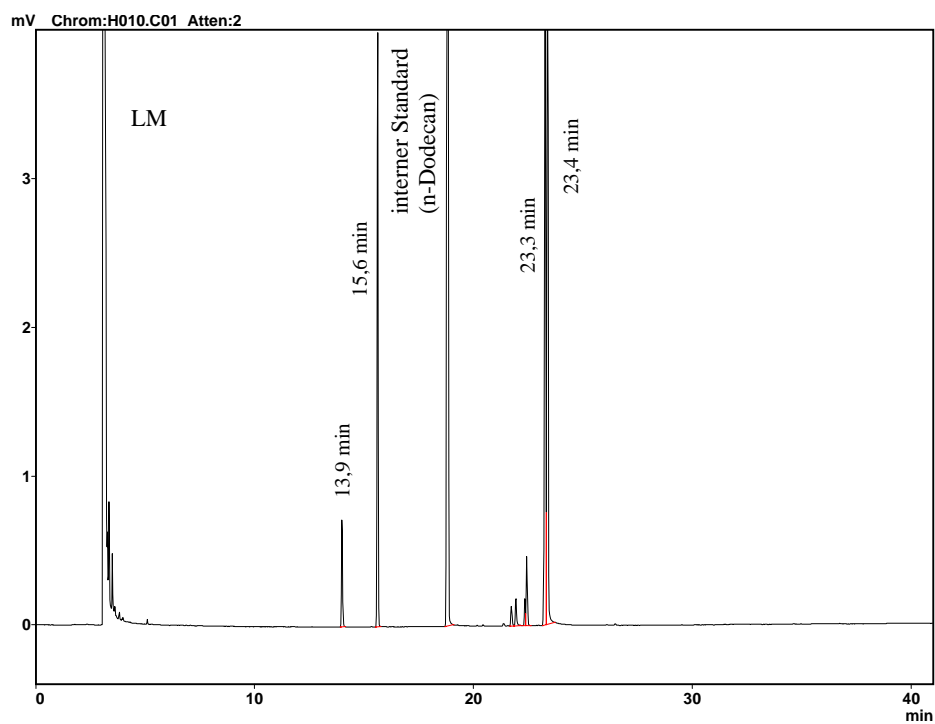
t_R: 13,9 min (trans-Decahydronaphthalin-19b); 15,6 min (cis-Decahydronaphthalin-19a);
23,3 min (cis-Decahydro-[2]naphthol-18a); 23,4 min (trans-Decahydro-[2]naphthol-18b)

Abb. A16 GC von Versuch 44 (vgl. Kap. 4.2.3, Tab. 10) zur Hydrierung von 7.
Bedingungen: 4% Rh/C (10% Rh); t = 3 h; T = 50°C



t_R: 13,9 min (trans-Decahydronaphthalin-19b); 15,6 min (cis-Decahydronaphthalin-19a);
23,2 min (cis-Decahydro-[2]naphthol-18a); 23,4 min (trans-Decahydro-[2]naphthol-18b)

Abb. A17 GC von Versuch 45 (vgl. Kap. 4.2.3, Tab. 10) zur Hydrierung von 7.
Bedingungen: 5% Rh/C (10% Rh); t = 3 h; T = 50°C



t_R : 13,9 min (trans-Decahydronaphthalin-19b); 15,6 min (cis-Decahydronaphthalin-19a);
23,3 min (cis-Decahydro-[2]naphthol-18a); 23,4 min (trans-Decahydro-[2]naphthol-18b)

Abb. A18 GC von Versuch 117 (vgl. Kap. 4.2.3, Tab. 10) zur Hydrierung von 7.
Bedingungen: 1% Rh/C (10% Rh); t = 3 h; T = 50°C; p(H₂) = 1 bar

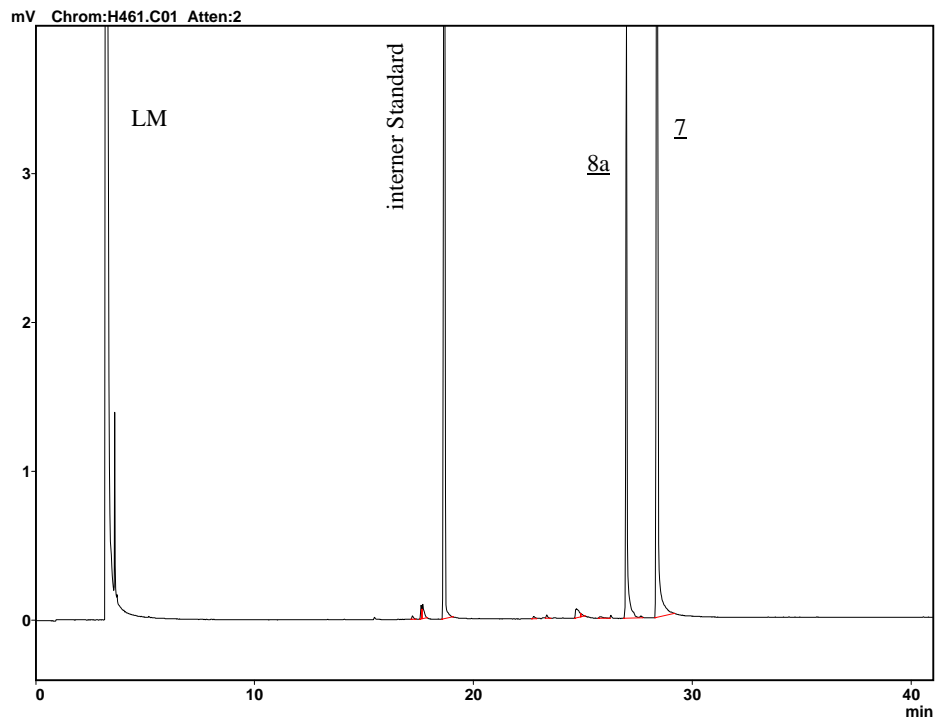


Abb. A19 GC von Versuch 88 (vgl. Kap. 4.2.3, Tab. 10) zur Hydrierung von 7.
Bedingungen: 1% Rh/C (10% Rh); t = 3 h; T = 50°C; p(H₂) = 4 bar

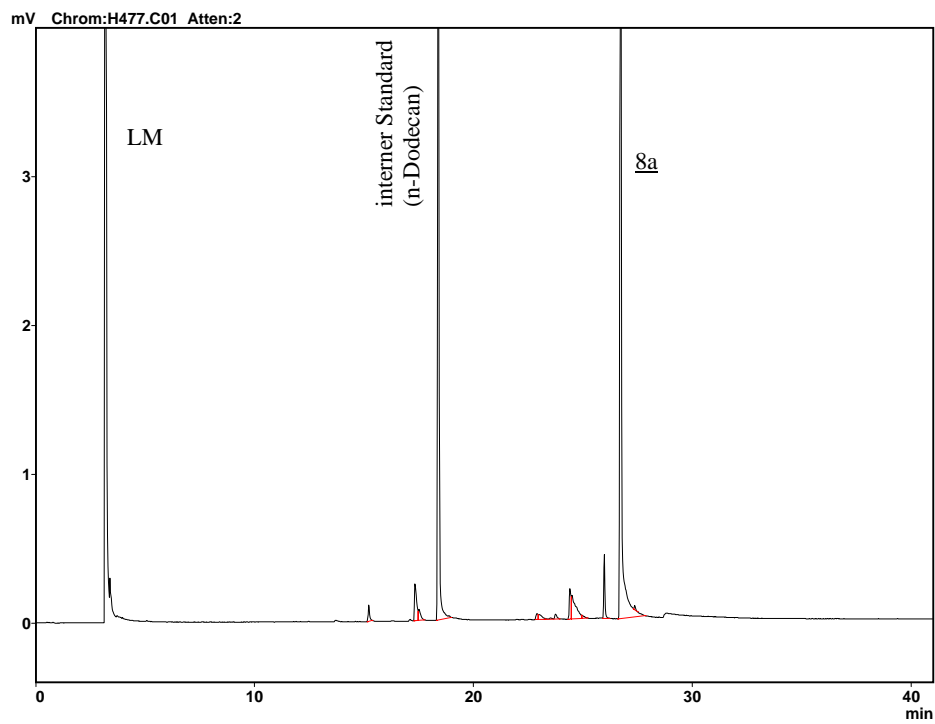
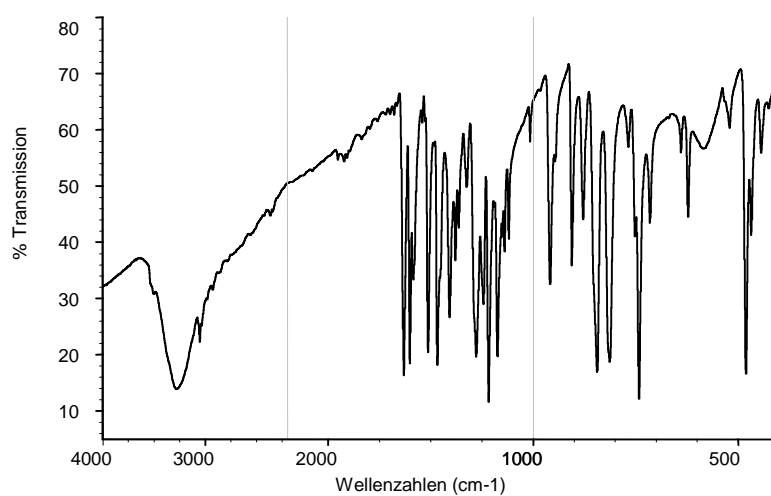
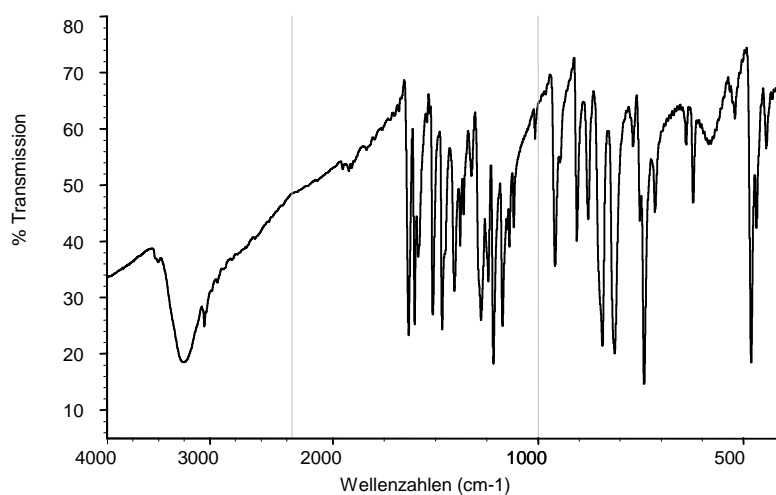


Abb. A20 IR-Spektrum von 7 (vgl. Kap. 2.2.10).

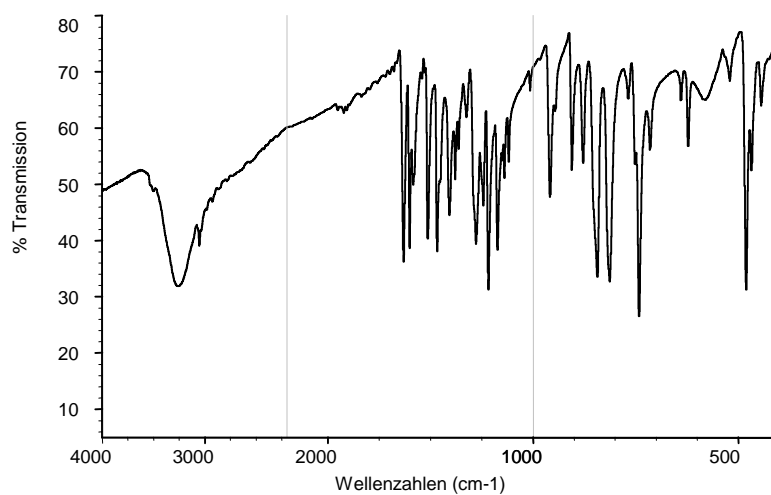
Merck-Charge 1 (Bedingungen vgl. Kap. 4.6.5)

**Abb. A21** IR-Spektrum von 7 (vgl. Kap. 2.2.10).

Merck-Charge 2 (Bedingungen vgl. Kap. 4.6.5)

**Abb. A22** IR-Spektrum von 7 (vgl. Kap. 2.2.10).

Fluka-Charge 3 (Bedingungen vgl. Kap. 4.6.5)



6 Literaturverzeichnis

- [1] Römpp Chemie Lexikon; Georg Thieme Verlag Stuttgart; 9. Aufl.; Bd. 5; 4305 (1995)
- [2] Teichmann, A. T.; „Dienogest - Präklinik und Klinik eines neuen Gestagens“; Walter de Gruyter Verlag Berlin; VII (1995)
- [3] Beyer, H.; Walter, W.; „Lehrbuch der Organischen Chemie“; S. Hirzel Verlag Stuttgart; 22. Aufl.; 686 (1991)
- [4] Rabe, T.; Deutsche-Apotheker-Zeitung; Nr. 99/44; Jahresseite 4226
- [5] Mutschler, E.; „Arzneimittelwirkungen“; Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart; 7. Aufl.; 373-75 (1996)
- [6] Ammon, H. P. T.; Pharm. Unserer Zeit **11**; 109 (1982)
- [7] Auterhoff; Knabe; Höltje; Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart; 13 Aufl.; 571 (1994)
- [8] ABDA-Datenbank, ABDATA Pharma-Daten-Service, W+V, D-65760 Eschborn-Taunus
Enovid 5 mg; Dok.Nr. FAM6293093100 BASE: AE00, 12.03.1998
Enovid 10 mg; Dok.Nr. FAM6293093200 BASE: AE00, 12.03.1998
Enovid-E 21; Dok.Nr. FAM6293093300 BASE: AE00, 12.03.1998
Anovlar; Dok.Nr. FAM6294337200 BASE: AE00, 12.03.1998
Valette; Dok.Nr. FAM3337455511 BASE: AE00, 10.07.1998
Petibelle; Dok.Nr. FAM3340316100 BASE: AE00, 08.12.2000
Yasmin; Dok.Nr. FAM3340317600 BASE: AE00, 08.12.2000
- [9] Deutsche-Apotheker-Zeitung; Nr. 00/41; Jahresseite 4682
- [10] Wolf, E.; Rödermark; Pharmazeutische Zeitung ; Nr. 2000-26
- [11] Teichmann, A. T.; Deutsche-Apotheker-Zeitung; Nr. 00/25; Jahresseite 2921
- [12] Kaufmann, G.; Dautzenberg, H.; Henkel, H.; Müller, G.; Schäfer, T.; Undeutsch, B.; Oettel, M.; Steroids **64**; 8; 535-40 (1999)
- [13] Katsuki, Y.; Nobukata, H.; Ishikawa, T.; Hamada, Y.; Sato, M.; et al.; Toxicol. Lett. **98**; 1-2; 105-14 (1998)
- [14] Nobukata, H.; Katsuki, Y.; Ishikawa, T.; Inokuma, M.; Shibutani, Y.; Toxicol. Lett. **104**; 1-2; 93-102 (1999)
- [15] Oettel, M.; Kaufmann, G.; Kurischko, A.; Pharmazie **48**; 7; 541-45 (1993)
- [16] Hübner, M.; Ponsold, K.; Oettel, M.; Freund, R.; Arzneim. Forsch. **30**; 3; 401-06 (1980)
- [17] Bräuer, R.; Grass, M.; Chemnitius, K. H.; Pharmazie **39**; 8; 580-81 (1984)

- [18] Hobe, G.; Hieu, D. K.; Reddersen, G.; Wesemann, R.; Hübner, M.; et al.; *Pharmazie* **41**; 9; 627-30 (1986)
- [19] Dorfmann, R. I.; „Methods in Hormone Research“; Vol. II; Academic Press New York and London (1962)
- [20] Ponsold, K.; Hübner, M.; Oettel, M.; VEB Jenapharm; DDR 2718872 (1977)
- [21] Hübner, M.; Noack, I.; *J. prakt. Chem.* **314**; 667 (1972)
- [22] Hübner, M.; Ponsold, K.; Schade, W.; Oettel, M.; Freund, R.; *Pharmazie* **39**; 792 (1978)
- [23] Perelman, M.; Farkas, E.; Fornefeld, E. J.; Kraay, R. J.; Rapala, R. T.; *J. Am. Chem. Soc.* **82**; 2402 (1960)
- [24] Bericht; „Preliminary estimations of the manufacturing costs of Methylsecodion and Ethylsecodion“; Budapest (1993)
- [25] Nasarow et al.; *Dokl. Chem.* **112-117**; 167-69 (1957)
- [26] Quinkert, G.; Grosso, M. D.; Doering, A.; Doering, W.; Schenkel, R. I.; et al.; *Helv. Chim. Acta* **78**; 1345-92 (1995)
- [27] Ramalingam, K.; Wong, L. F.; Darrell, K.; *J. Med. Chem.* **20**; 664-65 (1977)
- [28] Serebryakova, T. A.; Zakharychev, A. V.; Mal'gina, M. A.; Ananchenko, S. N.; Torgov, I. V.; *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **22**; 1872 (1973)
- [29] Limanov, V. E.; Ananchenko, S. N.; Torgov, I. V.; *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.*; 1130 (1963)
- [30] Findlay, J. W. A.; Turner, A. B.; *Chem. Ind. (London)*; 158 (1970)
- [31] Birch, A. J.; Rao, S.; *Tetrahedron Lett.*; 2917 (1968)
- [32] Findlay, J. W. A.; Turner, A. B.; *J. Chem. Soc. C*; 24-29 (1971)
- [33] Amosov, Y. I.; Terpugova, M. P.; Kotlyarevskii, I. L.; *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **28**; 985-87 (1979)
- [34] Nishiguchi, I.; Hirashima, T.; *J. Org. Chem.* **50**; 539-41 (1985)
- [35] Ananchenko, S. N.; Limanov, V. Y.; Leonov, V. N.; Rzheznikov, V. N.; *Tetrahedron* **18**; 1355-67 (1962)
- [36] Burnop, V. C. E.; Elliott, G. H.; Linstead, R. P.; *J. Chem. Soc.*; 727-30 (1940)
- [37] Gaidamowitsch, N. N.; Torgov, I. V.; *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.*; 1682 (1961)
- [38] Horeau, A.; Menager, L.; Kagan, H.; *Bull. Soc. Chim. Fr.*; 3571-74 (1971)
- [39] Kumar, P.; *Org. Prep. Proced. Int.* **29**; 4; 477-80 (1997)
- [40] Abbott Laboratories; *Org. Synth.* **52**; 96-99 (1972)

- [41] Morgan, J. G.; Berlin, K. D.; Durham, N. N.; Chesnut, R. W.; *J. Org. Chem.* **36**; 12; 1599-1602 (1971)
- [42] Till, L.; Oelze, G. F.; Koerner, O.; Kittel, H. O.; Melzer, R.; Straetling, E. J.; Hischke, H.; Pletz, M.; DD 282816 (1990)
- [43] Pritzkow, W.; Bartusch, A.; Lauterbach, G.; Schwarz, S.; Dietrich, H.; DD 238377 (1986)
- [44] Pippel, M.; Krueger, W.; DD 160737 (1984)
- [45] Klehr, M.; Buehmann, U.; Riemann, J.; Junghans, K.; DE 2738349 (1979)
- [46] Hartung, L.; Koenig, E.; Busch, K.; DD 60752 (1968)
- [47] Ogawa, H.; Hagiwara, T.; Chihara, T.; Teratani, S.; Taya, K.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **60**; 627-29 (1987)
- [48] Campbell, J. A.; Grimsrud, E. P.; *Anal. Chem.* **55**; 1335-40 (1983)
- [49] Adamson, D. W.; Kenner, J.; *J. Chem. Soc.*; 286-89 (1935)
- [50] Jones, E. C. S.; Kenner, J.; *J. Chem. Soc.*; 363-68 (1933)
- [51] Zerbe, C.; Jage, F.; *Brennst. Chem.* **5**; 16; 88-90 (1935)
- [52] Voss, W.; Blanke, E.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **485**; 258-79 (1931)
- [53] Pacault, P. A.; Carpentier, S.; Seris, L.; *Rev. Scient.* **85**; 157 (1947)
- [54] Hiers, G. S.; Hager, F. D.; *Org. Synth. Vol. I*; 58-59 (1941)
- [55] Cisak, A.; Gorzadek, H.; *Bull. Pol. Acad. Sci. Chem.* **36**; 1-2; 1-9 (1988)
- [56] Belotsvetov, A. V.; *J. Gen. Chem.* **19**; 959-64 (1949)
- [57] Bram, G.; Geraghty, N.; Nee, G.; Seyden-Penne, J.; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **7**; 325-26 (1980)
- [58] Achet, D.; Rocrelle, D.; Murengezi, I.; Delmas, M.; Gaset, A.; *Synthesis* **8**; 642-43 (1986)
- [59] Aoyama, T.; Terasawa, S.; Sudo, K.; Shioiri, T.; *Chem. Pharm. Bull.* **32**; 9; 3759-60 (1984)
- [60] Bowman, P. J.; Brown, B. R.; Chapman, M. A.; Doyle, P. M.; *J. Chem. Res. Miniprint* **3**; 701-70 (1984)
- [61] Carlsen, P. H. J.; Liberkova, K.; Harrex, R.; Roe, J.; *Acta Chem. Scand.* **51**; 343-44 (1997)
- [62] Korolew, A.; *Chem. Zentralbl.* **98**; II; 2174 (1927)
- [63] Sabatier; Mailhe; *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **151**; 361 (1910)
- [64] Vincent, M. C.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **2**; 40; 107 (1883)
- [65] Feist, F.; *Angew. Chem.* **35**; 489 (1922)

- [66] Kalgutkar, A. S.; Kozak, K. R.; Crews, B. C.; Hochgesang, G. P.; Marnett, L. J.; J. Med. Chem. **41**; 4800-18 (1998)
- [67] Loupy, A.; Sansoulet, J.; Zand, F. V.; Bull. Soc. Chim. Fr. **6**; 1027-35 (1987)
- [68] Wang, A. B.; J. Chim. Chem. Soc. **1**; 59-60 (1933)
- [69] Lissel, M.; Schmidt, S.; Neumann, B.; Synthesis **5**; 382-83 (1986)
- [70] Bolte, M.; Bauch, C.; Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun. **54**; 12; 1862-63 (1998)
- [71] Basak, A.; Nayak, M. K.; Chakraborti, A. K.; Tetrahedron Lett. **39**; 4883-86 (1998)
- [72] Nishino, H.; Tsunoda, K.; Kurosawa, K.; Bull. Chem. Soc. Jpn. **62**; 545-50 (1989)
- [73] Ogawa, H.; Ichimura, Y.; Chihara, T.; teratani, S.; Taya, K.; Bull. Chem. Soc. Jpn. **59**; 2481-83 (1986)
- [74] Fieser; Lothrop; J. Amer. Chem. Soc. **57**; 1459-60 (1935)
- [75] Davis; J. Chem. Soc. **77**; 37 (1900)
- [76] Gattermann; Justus Liebigs Ann. Chem. **244**; 72 (1888)
- [77] Thiele; Justus Liebigs Ann. Chem. **376**; 252 (1910)
- [78] Lee, J. C.; Yuk, J. Y.; Cho, S. H.; Synth. Commun. **25**; 9; 1367-70 (1995)
- [79] Angeletti, E.; Tundo, P.; Venturello, P.; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1; 1137-42 (1982)
- [80] Staedel; Justus Liebigs Ann. Chem. **217**; 43 (1883)
- [81] Marchetti; Jahresber. Fortschr. Chem. Verw. Theile Anderer Wiss.; 543 (1879)
- [82] Mitra, A. K.; De Aparna; Karchaudhuri, N.; Indian J. Chem. Sect. B **39**; 5; 387-89 (2000)
- [83] Bram, G.; Fillebeen-Khan, T.; Geraghty, N.; Synth. Commun. **10**; 4; 279-90 (1980)
- [84] Kruse, L. I.; De Brosse, C. W.; Kruse, C. H.; J. Amer. Chem. Soc. **107**; 19; 5435-42 (1985)
- [85] Perosa, A.; Selva, M.; Tundo, P.; Zordan, F.; Syn. Lett. **2**; 272-74 (2000)
- [86] Stork, G.; J. Am. Chem. Soc. **69**; 576-79 (1947)
- [87] I.G. Farbenindustrie; US 1918648 (1928)
- [88] I.G. Farbenindustrie; Akt.-Ges. Frankfurt a. M.; DRP 545195 (1932)
- [89] Muzart, J.; Tetrahedron Lett. **28**; 19; 2131-32 (1987)
- [90] Pearson, A. J.; Han, G. R.; J. Org. Chem. **50**; 15; 2791-92 (1985)
- [91] Jackman, L. M.; Haddon, V. R.; J. Am. Chem. Soc. **96**; 16; 5130-38 (1974)

- [92] Tamami, B.; Kiasat, A. R.; *J. Org. Chem.* **6**; 4; 273-79 (1997)
- [93] Schwenk, E.; Papa, D.; *J. Amer. Chem. Soc.* **67**; 1432-35 (1945)
- [94] Hoch, M. J.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **5**; 5; 264-73 (1938)
- [95] Goertz, A.; Book Review / Secondary Ref.; Diss. <Tierärztl. Hochsch. Berlin 1924>; 17 (1924)
- [96] Riedel, J. D.; Akt.-Ges. Berlin-Britz; DRP 397150 (1920)
- [97] Jackman, L. M.; Thompson, D. T.; *J. Chem. Soc.*; 4794-4808 (1961)
- [98] Emptoz, G.; Astoin, J.; Mahieu, C.; Hüe, R.; Resplandy, A.; *Chim. Ther.* **4**; 283-89 (1969)
- [99] Rathore, R.; Saxena, N.; Chandrasekaran, S.; *Synth. Commun.* **16**; 12; 1493-98 (1986)
- [100] Thomas; Nathan; *J. Amer. Chem. Soc.* **70**; 331-33 (1948)
- [101] Muzart, J.; *Synth. Commun.* **19**; 11-12; 2061-68 (1989)
- [102] Muzart, J.; *Tetrahedron Lett.* **27**; 27; 3139-42 (1986)
- [103] Fax an Dr. Gati; Fa. Produkem; „Gutachten über die für die Steroidsynthese benötigten Verbindungen“ (1995)
- [104] Sicherheitsdatenblatt 09.2000 aus CD-ROM; 2000/2 D; Artikel-Nr.: 159284; Merck KGaA, D-64271 Darmstadt
- [105] Narasaki; Morita (1991)
- [106] Brockhaus Chemie; VEB F. A. Brockhaus Verlag Leipzig; 5. Aufl.; Bd. 1; 227 (1987)
- [107] Pharmazeutisch-Medizinisches Lexikon; VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin; 1. Auflage; Bd. 1; 189 (1989)
- [108] Brown, J. H.; Durand, H. W.; Marvel, C. S.; *J. Amer. Chem. Soc.* **58**; 1594-96 (1936)
- [109] Brieger, G.; Fu, T.-H.; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*; 757 (1976)
- [110] Freifelder, M.; Anderson, T.; Ng, Y. H.; Papendick, V.; *J. Pharm. Sciences* **53**; 976 (1964)
- [111] Rylander, P.N.; Hasbrouck, L.; Engelhard Ind.; Inc.; *Tech. Bull.* **8**; 4; 148-53 (1968)
- [112] Meyers, A. I.; Beverung, W.; Garcia-Munoz, G.; *J. Org. Chem.* **29**; 3427-29 (1964)
- [113] Kindler, K.; Helling, H. G.; Sussner, E.; *Ann.* **605**; 200 (1957)
- [114] Nishimura, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **34**; 32 (1961)

- [115] Theilacker, W.; Drossler, H. G.; Chem. Ber. **87**; 11; 1676 (1954)
- [116] Lin, S.; Sanders, D. K.; Vannice, M. A.; J. Catal. **147**; 1; 370-74 (1994)
- [117] a) House, H. O.; „Modern Synthetic Reactions”; Benjamin: Menlo Park; 1-227 (1972);
b) March, J.; „Advanced Organic Chemistry”; John Wiley & Sons; New York; 780-83 (1992);
c) Olah, G. A.; Molnár; „A. Hydrocarbon Chemistry”; John Wiley & Sons; New York; 446-80 (1995)
- [118] Houben-Weyl; Bd. IV/1c; 13-32 (1980)
- [119] Rothwell, I. P.; Chem. Commun.; 1331-38 (1997)
- [120] Augustine, R. L.; „Heterogeneous Catalysis for the Synthetic Chemist”; Marcel Dekker; New York; 403-37 (1996)
- [121] Nishimura, S.; Ohbuchi, S.; Ikeno, K.; Okada, Y.; Bull. Chem. Soc. Jpn. **57**; 9; 2557-64 (1984)
- [122] Hückel, W.; Annalen **451**; 117 (1925)
- [123] Baker, R. H.; Schuetz, R. D.; J. Am. Chem. Soc.; **69**; 1250-52 (1947)
- [124] Mathe, T.; Tungler, A.; Petro, J.; US 4.361.500 (1980)
- [125] Chen, C. W.; Zheng, J. W.; Huang, M. Y.; Jiang, Y. Y.; Chin. Chem. Lett. **5**; 11; 947-50 (1994)
- [126] Richter, G.; Vegyeszeti, G.; BE 826.145 (1975)
- [127] Baskeyfield, L.J.; Bell, J. D.; Townend, J.; Pollock, S. D. A.; US 4.182.916 (1980)
- [128] Foreman, L.; Stork, G. J.; US 2.526.859 (1946)
- [129] Kajitani, M.; Watanabe, Y.; Iimura, Y.; Sugimori, A.; Bull. Chem. Soc. Jpn. **48**; 10; 2848-51 (1975)
- [130] Tsukinoki, T.; Kanada, T.; Liu, G.-B.; Tsuzuki, H.; Tashiro, M.; Tetrahedron Lett. **41**; 5865-68 (2000)
- [131] Miller, L. L.; Christensen, L.; J. Org. Chem.; **43**; 10; 2059-61 (1978)
- [132] Rylander, P. N.; „Hydrogenation Methods“ Academic Press, Orlando; 5-8 (1985)
- [133] Adkins, H.; Krsek, G.; J. Am. Chem. Soc.; **70**; 412 (1948)
- [134] Uohama, M.; Nakamura, K.; JP 06228034 (1994)
- [135] Kindler, K.; Oelschläger, H.; Henrich, P.; Chem. Ber. **2**; 167-72 (1953)
- [136] Houben-Weyl; Bd. VI/3; 49-85 (1965)
- [137] Organikum; VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin; 16. Aufl.; 196-97 (1986)

- [138] Schroeter; *Annalen* **426**; 119-121 (1922)
- [139] Hiers, G. S.; Hager, F. D.; *Org. Synth. Vol. I*; 58-59 (1941)
- [140] Weinstein, B.; Fenselau, A. H.; *J. Org. Chem.* **29**; 2102 (1964)
- [141] Armour, A. G.; Büchi, G.; Eschenmoser, A.; Storni, A.; *Helv. Chim. Acta* **42**; 2233-44 (1959)
- [142] Mallory, F. B.; Rudolph, M. J.; Oh, S. M.; *J. Org. Chem.* **54**; 19; 4619-26 (1989)
- [143] Hunter, J. H.; Nathan, A. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **69**; 2064 (1947)
- [144] Mitter, P.C.; De, S.; *J. Indian Chem. Soc.* **16**; 35-42 (1939)
- [145] Hughes, G. K.; US 4.294.992 (1981)
- [146] Merger, F.; Towae, F.; Schroff, L.; DE 2807762 (1979)
- [147] Merger, F.; Towae, F.; Schroff, L.; DE 2729031 (1979)
- [148] *Organikum*; VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin; 16. Aufl.; 559 (1986)
- [149] Drahowzal, F.; Klamann, D.; *Monatsh. Chem.* **82**; 588-93 (1951)
- [150] pers. Mitteilung; Prof. Noe; Univ. Frankfurt a. M.
- [151] pers. Mitteilung; Dr. Holle, H.; *Produkem*; Vac
- [152] Thomas, D. G.; Nathan, A. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **70**; 331 (1948)
- [153] Schwenk, E.; Papa, D.; *J. Am. Chem. Soc.* **67**; 1432-33 (1945); s. Lit. 13
- [154] Ananchenko, S. N.; Limanov, V. Y.; Leonov, V. N.; Rzheznikov, V. N.; Torgov, I. V.; *Tetrahedron* **18**; 1355-67 (1962)
- [155] Ananchenko, S. N.; Platonova, A. V.; Leonov, V. N.; Torgov, I. V.; *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.*; 993 (1961)
- [156] Thomas, D. G.; Nathan, A. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **70**; 331 (1948)
- [157] Bachmann, W. E.; Controulig, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **73**; 2636 (1951)
- [158] Nazarov, I. N.; Kolyarevskij, I. L.; *Izv. Akad. Nauk SSSR; Ser. Khim.*; 977 (1953)
- [159] Banerjee, D. K.; Chatterjee, S.; Pillai, C. N.; Bhatt, M. V.; *J. Am. Chem. Soc.* **78**; 3769 (1956)
- [160] Till, L.; Oelze, G. F.; Koerner, O.; Kittel, H. O.; Melzer, R.; Straetling, E. J.; Hischke, H.; Pletz, M.; DD 282.816 (1990)
- [161] Sheldon, R.; *Bull. Soc. Chim. Belges* **94**; 651 (1985)
- [162] Rathore, R.; Saxena, N.; Chandrasekaran, S.; *Synth. Commun.* **16**; 1493 (1986)
- [163] Tamami, B.; Kiasat, A. R.; *J. Org. Chem.* **6**; 4; 273-79 (1997); s. Lit. 3-12, 13-18
- [164] Kumar, P.; *Org. Prep. Proced. Int.* **29**; 4; 477-80 (1997)
- [165] Lebhoff, A.; Carbonelle, A.-C.; Alazard, J.-P.; Thal, C.; Kende, A. S.; *Tetrahedron*

- Lett. **28**; 36; 4163-64 (1987)
- [166] Juday, R. E.; J. Org. Chem. **22**; 532-35 (1957)
- [167] Santamaria, J.; Jroundi, R.; Tetrahedron Lett. **32**; 34; 4291-94 (1991); s. Lit. 5-7
- [168] Bhatt, V. M.; Perumal, P. T.; Tetrahedron Lett. **22**; 27; 2605-08 (1981)
- [169] Lee, H.; Harvey, R. G.; J. Org. Chem. **53**; 19; 4587-89 (1988)
- [170] Noureldin, N. A.; Zhao, D.; Lee, D. G.; J. Org. Chem. **62**; 25; 8767-72 (1997)
- [171] Uohama, M.; Nakamura, K.; JP 06228033 (1994)

Lebenslauf

Name: Brit Hofmann
Geburtsdatum: 01.11.1971
Geburtsort: Jena / Thüringen
Familienstand: ledig
Wohnort: 76133 Karlsruhe, Gartenstraße 36 b
Staatsbürgerschaft: Bundesrepublik Deutschland

1978 bis 1988 Polytechnische Oberschule „Wilhelm Pieck“, Artern
1988 bis 1990 Erweiterte Allgemeinbildende Polytechnische Oberschule, Roßleben

1990 bis 1995 Diplomstudiengang Chemie an der Chemisch-Geowissenschaftlichen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität, Jena; Anfertigung einer Diplomarbeit am Institut für Technische Chemie bei Prof. Dr. G. Kreisel zum Thema: „Festphasen- und Festphasenmikroextraktion organischer Fluorverbindungen - Ein Methodenvergleich -“

10.08.1995 Diplomprüfung in Chemie, Gesamtnote: 2

Okt. 1995 bis Juni 2001 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Lehrstuhl für Pharmazeutische Chemie, Friedrich-Schiller-Universität Jena; Anfertigung einer Promotionsarbeit bei Prof. Dr. Dres. h.c. H. Oelschläger zum Thema: „Ein neuer Weg zum 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalinon - einem Zwischenprodukt der Steroidsynthese“

05.12.2001 Doktorprüfung
19.12.2001 Öffentliche Verteidigung, Gesamtnote: 1

Jena, den 13.01.2002

Eigenständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig und ausschließlich unter Verwendung der aufgeführten Literatur und Hilfsmittel angefertigt habe.

Jena, den 13.01.2002