

äther geimpft und nach kurzem Stehenlassen im Eisschrank abgesaugt. Die Mutterlauge wurde nochmals der Hochvakuum-Destillation und der Erhitzung auf 350° unterworfen, das Erhitzungsprodukt im Hochvakuum destilliert und wie oben umgelöst. Die erhaltenen Krystallfraktionen wurden vereinigt (0.55 g = 67% d. Theorie) und noch 2-mal aus wenig Benzol umkrystallisiert. Schmp. 121.5—122.5°. Im Gemisch mit natürlichem Pinosylvin-monomethyläther (Schmp. 119—121°, nach Umlösen aus Benzol 121.5—122.5°) trat keine Erniedrigung des Schmelzpunktes ein.

0.01664 g synthet. Sbst.: 0.04870 g CO₂, 0.00937 g H₂O. — 3.735 mg Sbst.: 2.99 ccn n₃₀-Na₂S₂O₃.

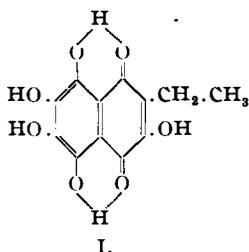
C₁₅H₁₄O₂. Ber. C 79.61, H 6.25, CH₂O 13.72. Gef. C 79.82, H 6.30, CH₂O 13.80.

0.05 g der bei 181—182° schmelzenden Form der 3-Oxy-5-methoxystilben-β-carbonsäure wurden wie oben decarboxyliert. Das vom Chinolin befreite Reaktionsprodukt begann nach der Hochvakuum-Destillation zu krystallisieren. Nach nochmaliger Hochvakuum-Destillation und Impfen mit natürlichem Pinosylvin-monomethyläther krystallisierte das Decarboxylierungsprodukt (0.026 g) durch und schmolz nach dem Umlösen aus Benzol bei 120—121°. Im Gemisch mit dem Naturstoff (I) trat keine Schmelzpunktsniedrigung auf.

186. Kurt Wallenfels: *Synthese von 5-Oxy-6.7-dimethoxy-3-äthyl-tetralon-(I)*.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizin. Forschung, Heidelberg, Institut für Biologie.]
(Eingegangen am 17. Juli 1941.)

Das Echinochrom, der rote Farbstoff der Eier des Seeigels *Arbacia pustulosa*, der Spermatozoen noch in einer Verdünnung von 1:2.5 Milliarden zu aktivieren vermag¹⁾, besitzt die Konstitution eines Pentaoxy-äthyl-naphthochinons (I)²⁾. Es zeichnet sich vor anderen Alkylnaphthochinonen dadurch aus, daß sämtliche noch substituierbaren C-Atome des Naphthalin-gerüsts mit Hydroxylgruppen besetzt sind.



Will man zum Zwecke der Synthese derartiger Verbindungen in die bekannten Oxynaphthochinon-Farbstoffe weitere Hydroxylgruppen einführen, so begegnet man großen Schwierigkeiten. Es wurde daher versucht, von einem Polyoxybenzol ausgehend, die entsprechende γ-Phenyl-buttersäure

¹⁾ M. Hartmann, O. Schartau, R. Kuhn u. K. Wallenfels, *Naturwiss.* **27**, 433 [1939].

²⁾ R. Kuhn u. K. Wallenfels, *B.* **72**, 1407 [1939].

darzustellen und diese zu einem hoch hydroxylierten Tetralon zu cyclisieren. Da einerseits aus dem α -Tetralon durch Dehydrierung α -Naphthol gut erhältlich ist und dieses über das Amino-naphthol das α -Naphthochinon liefert, andererseits in der Literatur auch der direkte Übergang vom α -Tetralon zum 2-Oxy-naphthochinon-(1.4) mehrmals beschrieben ist³⁾, sollte es durch Übertragung dieser Reaktionen auf Polyoxy-tetralone möglich sein, dem Echinochrom ähnliche, hoch hydroxylierte Naphthochinone zu gewinnen. Es wird hier zunächst die Synthese des Trimethoxy-äthyl-tetralons und des Oxy-dimethoxy-äthyl-tetralons beschrieben. Diese Verbindungen besitzen das volle Kohlenstoffgerüst des Echinochroms und 3 von den 5 Hydroxylgruppen in methylierter bzw. in teilweise methylierter Form.

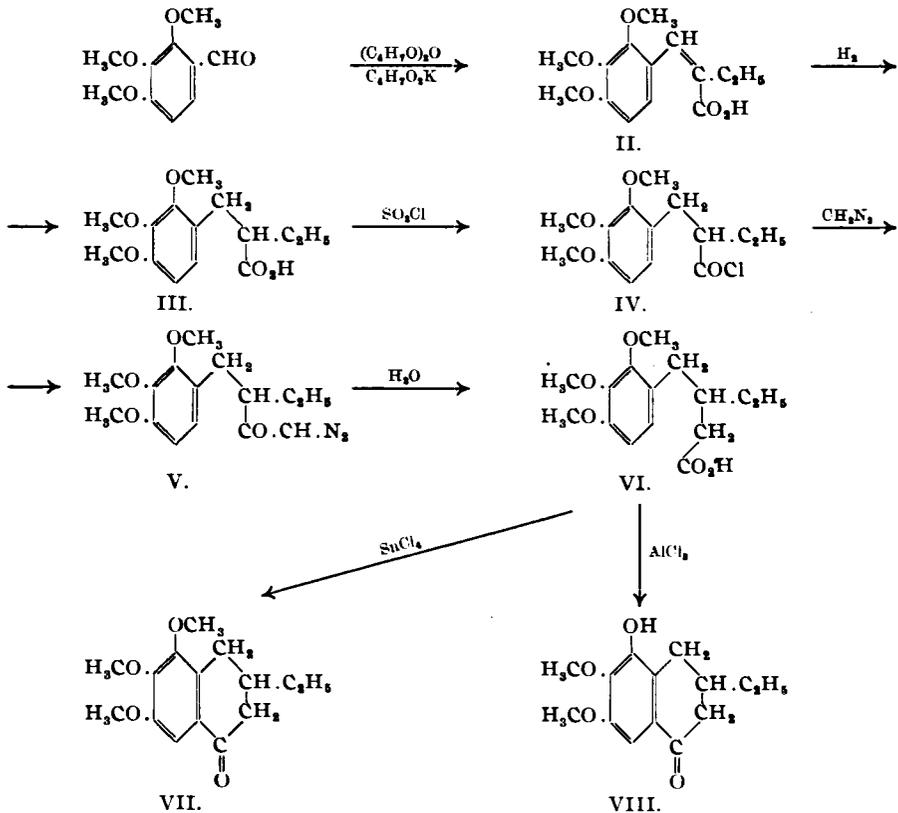
2.3.4. Trimethoxy-benzaldehyd, der durch Gattermannsche Synthese aus Pyrogallol-trimethyläther und Blausäure dargestellt war, wurde mit Buttersäureanhydrid und Kaliumbutyrat umgesetzt. Nach der Perkin-schen Reaktion entstand die Trimethoxy-äthyl-zimtsäure (II). Zur gleichen Säure gelangt man, wenn man nach Reformatski α -Brombuttersäureäthylester auf Trimethoxybenzaldehyd einwirken läßt und den unter Wasserabspaltung gebildeten Äthylester verseift. Das Zimtsäure-Derivat wurde durch katalytische Hydrierung in die Hydrozimtsäure-Verbindung (III) übergeführt. Aus dieser wurde über das Säurechlorid (IV) und das Diazoketon (V) nach Arndt und Eistert⁴⁾ die um eine CH_2 -Gruppe längere homologe Säure gewonnen. Die γ -Trimethoxyphenyl- β -äthyl-buttersäure (VI) wird mit Thionylchlorid behandelt und das Chlorid mittels Zinntetrachlorids zum Trimethoxy-äthyl-tetralon (VIII) cyclisiert. Verwendet man zu dieser Reaktion Aluminiumchlorid, so wird gleichzeitig eine Methoxygruppe verseift, und es wird ein Oxy-dimethoxy-äthyl-tetralon gebildet. Es ist anzunehmen, daß die zur Seitenkette *ortho*-ständige Methoxygruppe am leichtesten hydrolysierbar ist und so das Tetralon der Formel VIII entsteht.

Das 5-Oxy-6.7-dimethoxy-3-äthyl-tetralon-(1) (VIII) kristallisiert in farblosen Prismen vom Schmp. 115°. Es destilliert bei 0.01 mm und 185—195° als hellgelbes Öl. In Natriumbicarbonatlösung ist es nicht löslich, wohl aber in 2-n. Natronlauge.

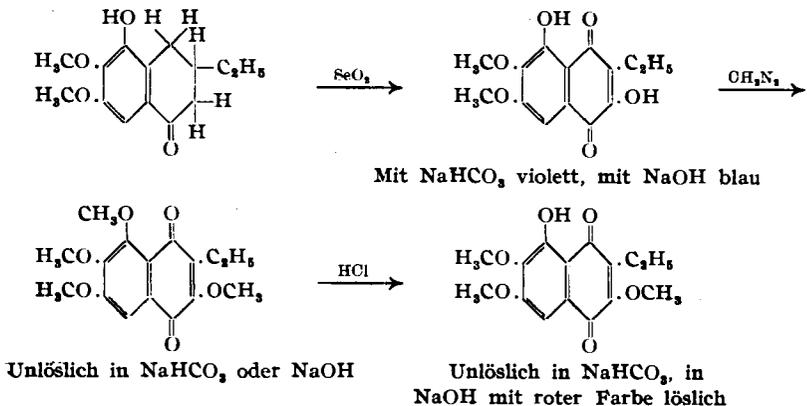
Bemerkenswert ist das Verhalten dieses Tetralons gegenüber Selen-dioxyd. Erhitzt man es damit in Eisessig oder Alkohol, so wird alsbald ein roter Farbstoff gebildet, der im Löwe-Schumm-Spektroskop einen Absorptionsstreifen bei 553 μ zeigt. Von Natronlauge wird der Farbstoff mit tiefblauer, von Natriumbicarbonat mit violetter Farbe aufgenommen. Natriumhydrosulfid entfärbt augenblicklich. Beim Schütteln mit Luft kehrt die Farbe zurück. Dieses Verhalten spricht dafür, daß es sich bei dem roten Farbstoff um ein Oxychinon handelt. Der Farbstoff konnte noch nicht in größerer Menge dargestellt und zur Krystallisation gebracht werden. Vorversuche zeigten, daß er mit Diazomethan methylierbar war, wobei sich die Farbe aufhellte. Hierauf war die Substanz nicht mehr in Bicarbonat oder Lauge löslich. Kocht man das Methylierungsprodukt mit verdünnter Salzsäure, so bildet sich ein roter Farbstoff zurück, der nun in Lauge löslich, in Bicarbonat aber unlöslich ist. Aus den Erfahrungen mit dem Echinochrom und anderen

³⁾ P. Friedländer, B. **39**, 1042 [1906]; P. Pfeiffer u. T. Hesse, Journ. prakt. Chem. [2] **158**, 315 [1941].

⁴⁾ B. **68**, 204 [1935]; **69**, 1805 [1936]; s. a. B. Eistert, Angew. Chem. **54**, 126 [1941].



Oxynaphthochinonen ist bekannt²⁾, daß Bicarbonat-Löslichkeit stets freies Hydroxyl in 2,3,6- oder 7-Stellung bedeutet, während Bicarbonat-Unlöslichkeit und Lauge-Löslichkeit für „cheliertes“ Hydroxyl in 5- oder 8-Stellung spricht. Methoxygruppen, die chelierbare Hydroxylgruppen bei der Verseifung liefern, sind nach Versuchen von Dr. H. Hartmann am hiesigen Institut schon mit ganz verdünnten Säuren hydrolysierbar. Die beschriebenen Reaktionen lassen sich daher am besten durch folgende Formelreihe erklären:



5.6.7-Trimethoxy-3-äthyl-tetralon-(1) (VII) läßt sich auch durch noch so langes Kochen mit Selendioxyd in Alkohol oder Eisessig nicht in einen Farbstoff verwandeln.

Beschreibung der Versuche.

1) 2.3.4-Trimethoxy-benzaldehyd.

Die Verbindung wurde im wesentlichen nach der von Slotta u. Heller⁵⁾ angegebenen Vorschrift dargestellt. Die Ausbeute läßt sich bedeutend steigern, wenn man einen gut wirksamen, mit Sole von -10° durchflossenen Rückflußkühler aufsetzt. Aus 110 g Trimethoxybenzol, 110 ccm Benzol, 90 g $AlCl_3$ und 72 ccm wasserfreier Blausäure wurden so 87.0 g Trimethoxybenzaldehyd vom Sdp.₁₀ 161—163^o erhalten. Die Reinigung über die Bisulfitverbindung erübrigt sich.

2) 2.3.4-Trimethoxy- α -äthyl-zimtsäure (II).

40 g Trimethoxybenzaldehyd wurden mit 64 g Buttersäureanhydrid und 20 g Kaliumbutyrat 5 Stdn. auf 180^o erhitzt. Die erkaltete Mischung wurde in Sodalösung gegossen. Dann wurde mit Äther extrahiert, um nicht umgesetztes Buttersäureanhydrid zu entfernen. Die Sodalösung wurde dann angesäuert. Die Zimtsäure fiel hierbei in weißen Nadelchen aus. Diese wurden abgesaugt und getrocknet. Zur Analyse wurde mehrmals aus Benzin (Sdp. 70—80^o) umkrystallisiert. Nach 4-maligem Umkrystallisieren lag der Schmp. bei 117^o. Ausb. 12.5 g.

3.860 mg Sbst.: 8.94 mg CO_2 , 2.33 mg H_2O . — 4.760 mg Sbst. verbr. 1.79 ccm n_{100} -NaOH. — 1.938 mg Sbst.: 5.310 mg AgJ.

$C_{14}H_{18}O_6$ (266.1). Ber. C 63.14, H 6.80, OCH_3 34.95, Mol.-Gew. 266.1.
Gef. „ 63.16, „ 6.75, „ 35.04, „ 265.8.

Mikrohydrierung: 0.968 mg Sbst. in 2.0 ccm Eisessig. 9.3 mg Pd auf $BaSO_4$ (5 %). Nach 6 Min. 81.6 cmm aufgenommen (0^o, 760 mm). Gef. 1.005 Mol. H_2 .

3) 2.3.4-Trimethoxy- α -äthyl-zimtsäureäthylester.

Eine Mischung von 72 g α -Brombuttersäureäthylester und 55 g Trimethoxybenzaldehyd wurde allmählich zu 26 g granuliertem Zink, das mit 100 ccm trockenem Benzol bedeckt war, gegeben. Nach Zugabe von 20 g wurde das Gemisch mit etwas Jod aktiviert und auf dem Sandbad erwärmt, um die Reaktion in Gang zu bringen. Nachdem sich das Gemisch in kräftigem Sieden befand, wurden die restliche Menge Ester und Aldehyd und weitere 200 ccm Benzol zugefügt. Dann wurde 4 Stdn. in lebhaftem Sieden gehalten. Das Reaktionsprodukt wurde dann mit eiskalter, verd. Salzsäure zersetzt. Die Benzolschicht wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über Chlorcalcium getrocknet. Das nach dem Abdestillieren des Benzols zurückgebliebene Öl wurde in Vak. destilliert. Bei 11 mm und 205—206^o ging ein hellgelbes Öl über. Ausb. 68.0 g. Es wurde bei 3 mm rektifiziert, wobei es bei 176—177^o übergang. Das Öl erstarrte nach einiger Zeit krystallinisch. Die Krystalle wurden aus Petroläther vom Sdp. 50^o umkrystallisiert. Sie schmolzen dann bei 62^o.

⁵⁾ B. 63, 3029 [1930].

Verseifung zur Säure: 2 g Ester wurden in 20 ccm 10-proz. alkohol. Kalilauge gelöst und 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Es wurde dann mit verd. Salzsäure angesäuert und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Benzin (Sdp. 70—80°) umkrystallisiert. Schmp. 112°. Nach 3-maligem Umkrystallisieren schmolz die Säure bei 116°, im Gemisch mit der nach der Perkin'schen Synthese dargestellten Säure vom Schmp. 117° ohne Erniedrigung bei 116°.

4) 2.3.4-Trimethoxy- α -äthyl-hydrozimtsäure (III).

38.0 g Zimtsäure II wurden in 200 ccm Eisessig gelöst und mit 1 g Palladium-Katalysator (5% Pd auf BaSO₄) hydriert. Nach Aufnahme von 3150 ccm Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stehen. Es wurde vom Katalysator abzentrifugiert und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wurde im Vak. destilliert. Die Säure ging bei 0.05 mm und 156—157° als farbloses, zähflüssiges Öl über.

3.740 mg Sbst.: 8.560 mg CO₂, 2.435 mg H₂O. — 4.440 mg Sbst. verbr. 1.72 ccm n_{100}° -NaOH.

C₁₄H₂₀O₅ (268.1). Ber. C 62.64, H 7.53, Mol.-Gew. 268.1.
Gef. „ 62.42, „ 7.28, „ 258.1.

5) γ -Trimethoxyphenyl- β -äthyl-buttersäure (VI).

a) Darstellung des Diazoketons: 25 g der Hydrozimtsäure III wurden in 150 ccm Benzin gelöst und mit 15 g Thionylchlorid versetzt. Dann wurde 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht und der Überschuß von Reagens und Lösungsmittel im Vak. abdestilliert. Das zurückgebliebene Säurechlorid (IV) wurde in 150 ccm Benzin gelöst und zu einer Lösung von 9 g Diazomethan in 250 ccm Äther getropft. Dabei wurde auf 0° gekühlt. Anschließend ließ man 2 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen und verdampfte dann den Äther im Vak. bei möglichst niedriger Temperatur. Das Diazoketon (V) blieb als zähes, orangefarbenes Öl zurück.

b) Darstellung des Säureesters: Das Diazoketon wurde in 300 ccm trockenem Methanol aufgelöst und auf 50° erwärmt. Es wurde dann eine methylalkoholische Suspension von Silberoxyd, das aus 25 ccm 10-proz. AgNO₃-Lösung und Natronlauge frisch bereitet war, zugegeben. Nachdem die zunächst sehr lebhaft Gasentwicklung etwas nachgelassen hatte, wurde noch 3 Stdn. auf dem Wasserbad gekocht. Dann wurde vom ausgeschiedenen Silber abfiltriert und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wurde wieder in Äther aufgenommen, 3-mal mit Sodalösung extrahiert, getrocknet und eingedampft. Das zurückgebliebene Öl wurde im Vak. destilliert. 25.3 g gingen bei 0.1 mm und 135—145° über. Es wurde dann rektifiziert, wobei die Hauptmenge bei 128—130° destillierte.

c) Verseifung des Esters: 20 g Ester wurden mit 200 ccm 2-n. Natronlauge 6 Stdn. zum Sieden erhitzt. Die alkalische Lösung wurde angesäuert und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wurde nach dem Trocknen mit Natriumsulfat eingedampft. Es blieben 11.5 g eines gelben, zähen Öles zurück, das bei der Destillation im Vak. bei 0.05 mm und 152—153° überging.

3.975 mg Sbst.: 9.28 mg CO₂, 2.73 mg H₂O. — 8.750 mg Sbst. verbr. 3.03 ccm n_{100}° -NaOH.

C₁₅H₂₂O₅ (282.2). Ber. C 63.79, H 7.87, Mol.-Gew. 282.2.
Gef. „ 63.70, „ 7.68, „ 288.9.

6) 5.6.7-Trimethoxy-3-äthyl-tetralon-(1) (VII).

10 g γ -Trimethoxyphenyl- β -äthyl-buttersäure (VI) wurden in 100 ccm Petroläther gelöst und mit 6.0 g Thionylchlorid versetzt. Nach 2-stdg. Kochen auf dem Wasserbad wurden der Überschuß von Thionylchlorid und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde in 200 ccm trockenem Benzol aufgenommen. Die Lösung wurde in Eis gekühlt und tropfenweise mit 10 ccm Zinntetrachlorid versetzt. Das Gemisch färbte sich sogleich tiefrot. Nachdem es $\frac{1}{2}$ Stde. bei Zimmertemperatur gestanden hatte, wurde es mit Eis zersetzt. Das Reaktionsprodukt wurde dann mit Salzsäure angesäuert. Die Benzolschicht wurde mit verd. Ammoniak gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde im Vak. destilliert. Nach 2-maligem Rektifizieren wurden 8.5 g eines sehr zähen gelben Öles erhalten, das bei 0.05 mm den Sdp. 121—122° zeigte.

2.905 mg Sbst.: 7.240 mg CO₂, 1.975 mg H₂O. — 3.325 mg Sbst.: 8.950 mg AgJ. C₁₈H₂₀O₄ (264.2). Ber. C 68.13, H 7.57, OCH₃ 35.20. Gef. C 67.97, H 7.61, OCH₃ 35.56.

7) 5-Oxy-6.7-dimethoxy-3-äthyl-tetralon-(1) (VIII).

2 g γ -Trimethoxyphenyl- β -äthyl-buttersäure (VI) wurden in 25 ccm Schwefelkohlenstoff gelöst und bei 0° mit 3.0 g fein gepulvertem Aluminiumchlorid versetzt. Es wurde dann langsam auf dem Wasserbad erwärmt und 10 Min. im Sieden erhalten. Dann wurde mit Eis zersetzt. Nach dem Zufügen von 1.5 ccm konz. Salzsäure wurde mit Äther verdünnt und ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit Natriumbicarbonat gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand ging bei 0.01 mm und 185—195° als hellgelbes Öl über, erstarrte aber bald in der Vorlage zu groben Kristallen. Diese wurden aus Benzol (Sdp. 70—80°) umkrystallisiert. 0.55 g farblose Prismen vom Schmp. 111°. Nach 3-maligem Umkrystallisieren lag der Schmp. bei 115°.

3.900 mg Sbst.: 9.560 mg CO₂, 2.450 mg H₂O. — 2.830 mg Sbst.: 5.290 mg AgJ. C₁₄H₁₈O₄ (250.2). Ber. C 67.19, H 7.20, OCH₃ 24.78. Gef. „ 66.85, „ 7.03, „ 24.70.

Herrn W. Schulz habe ich für seine Unterstützung bei Ausführung der Versuche zu danken.

187. Otto Eisleb: Neue Synthesen mittels Natriumamids.

[Aus d. Pharmazeut.-wissenschaftl. Laborat. d. I. G. Farbenindustrie A.-G., Frankfurt a. M.-Höchst.]

(Eingegangen am 2. Juli 1941.)

Seit etwa 40 Jahren ist das Natriumamid als Kondensationsmittel für viele Reaktionen mit gutem Erfolg im Gebrauch. Man hat mit ihm eine große Zahl von Reaktionen ermöglichen können, die mit den früher gebräuchlichen Mitteln nicht gelangen, wie z. B. die C-Alkylierung von Ketonen und von aliphatischen Nitrilen. Neuerdings ist in den leicht herstellbaren¹⁾ Metallalkyl- und Metallaryl-Verbindungen wie Alkyllithium und besonders Phenylnatrium dem Natriumamid eine Konkurrenz erwachsen.

¹⁾ K. Ziegler u. H. Colonius, A. 479, 135 [1930]; Dtsch. Reichs-Pat. 633083, Frdl. 21, 326 [1937]; Franz. Pat. 736428, C. 1933 II, 2193.