

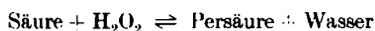
91. Hans Fernholz und Gertrud Piazzolo: Über die Oxydation von Phenoläthern mit organischen Persäuren, II. Mitteil.*)

[Aus dem Institut für experimentelle Krebsforschung der Universität Heidelberg]
(Eingegangen am 20. Februar 1954)

Durch Einwirkung von Perameisensäure auf α - und β -Naphthol-methyläther entstehen dimere Oxydationsprodukte, nämlich 4,4'-Dimethoxy-dinaphthyl-(1.1') bzw. 4-[2-Methoxy-naphthyl-(1)]-naphthochinon-(1.2).

Frühere Versuche, vornehmlich mit α - und β -Naphtholäthern, haben gezeigt, daß organische Persäuren wie Benzopersäure und Peressigsäure mit Phenoläthern in ähnlicher Weise reagieren wie mit Phenolen, wobei die Hauptreaktion in einer oxydativen Ringöffnung besteht*, ¹⁾. Monoperphthalsäure in ätherischer Lösung besaß jedoch keine nennenswerte Oxydationswirkung. Wir haben nun festgestellt, daß auch diese Persäure Phenoläther zu oxydieren vermag, wenn man an Stelle von Äther Chloroform als Lösungsmittel verwendet. Das Verhalten der Monoperphthalsäure erscheint somit durch das Reaktionsmedium bedingt, ein Befund, der als weiteres Beispiel für die ausschlaggebende Bedeutung des Lösungsmittels bei Persäure-Oxydationen zu werten ist*, ^{1, 2)}.

Bei den vorliegenden Untersuchungen dienten α - und β -Naphthol-methyläther als Phenoläther-Modelle und Perameisensäure als Oxydationsmittel. Nach D. Swern³⁾ stellt sich das Gleichgewicht



in Mischungen von Perhydrol mit Ameisensäure besonders schnell ein, so daß die Verwendung solcher Perameisensäurelösungen gewisse Vorteile besitzt. Unser Ziel war, mit Hilfe dieser Lösungen die Entalkylierung von Phenoläthern zu *o*-Chinonen, die sich in früheren Versuchen als Zwischenreaktion der Ringspaltung von Naphtholäthern zu Estern der Zimtsäure-*o*-carbonsäure herausgestellt hatte, zu einer präparativen Methode auszubauen. Dabei ergab sich, daß die Wirkung der Perameisensäure unter den angewandten Reaktionsbedingungen vornehmlich in einer oxydativen Dimerisierung der Naphtholäther besteht.

Läßt man zu einer Lösung von α - oder β -Naphthol-methyläther in Ameisensäure ein Perhydrol-Ameisensäure-Gemisch tropfen, das 1.1-Mol.-Äquivalente Wasserstoffperoxyd (bezogen auf die Menge des Äthers) enthält, so tritt unter intensiver Rotfärbung eine sofortige exotherme Reaktion ein. Aus der Reaktionslösung des α -Naphtholäthers beginnt sich nach kurzer Zeit ein farbloses Produkt auszuschcheiden. Es wurde als 4,4'-Dimethoxy-dinaphthyl-(1.1') (I) identifiziert und in einer Ausbeute von 70% erhalten.

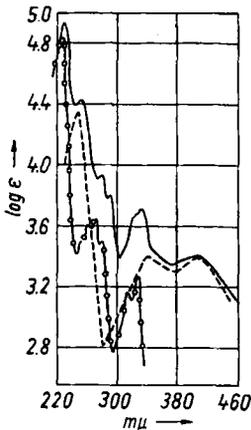
*) I. Mitteil.: H. Fernholz, Chem. Ber. **84**, 110 [1951].

¹⁾ H. Fernholz, Angew. Chem. A **60**, 62 [1948].

²⁾ S. L. Friess, A. H. Soloway, B. K. Morse u. W. C. Ingersoll, J. Amer. chem. Soc. **74**, 1305 [1952].

³⁾ D. Swern, G. Billen, T. Findley u. J. Scanlan, J. Amer. chem. Soc. **67**, 1786 [1945]; **68**, 1506 [1946].

Die Oxydation des β -Naphthol-methyläthers (Nerolins) führt zu keiner im Reaktionsgemisch schwerlöslichen Substanz. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels und Entfernen des nicht oxydierten Nerolins (etwa 25% der eingesetzten Menge) läßt sich aus dem tiefroten Rückstand, am besten durch Chromatographie seiner Benzollösung an Aluminiumoxyd, ein karmesinrotes kristallines Produkt abtrennen. Es schmilzt bei 195–196° und besitzt die Bruttoformel $C_{21}H_{14}O_3$. Das Oxydationsprodukt enthält eine Methoxygruppe. Durch acetylierende Reduktion mit Zinkstaub liefert es eine farblose Diacetylverbindung $C_{25}H_{20}O_5$. Es handelte sich danach um ein Chinon, und zwar um

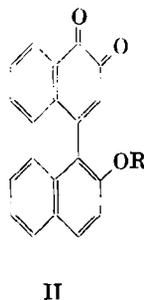
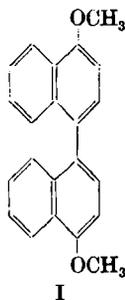


UV-Absorption von: — 4-[2-Methoxynaphthyl-(1)]-naphthochinon-(1,2), o-o-o β -Naphthol-methyläther, - - - - Naphthochinon-(1,2) (Lösungen in Methanol)

ein *o*-Chinon, wie die Bildung eines Phenazinderivates, $C_{27}H_{18}ON_2$, bei der Umsetzung mit *o*-Phenylendiamin zeigte. Augenscheinlich bestand dieses Dimer aus einer 1,2-Naphthochinon- und einer β -Naphthol-methyläther-Hälfte, zumal sich sein Ultraviolettabsorptionsspektrum aus den Spektren des Nerolins und des 1,2-Naphthochinons zusammensetzt (s. nebenstehende Abbild.).

J. O. Raacke-Fels und Mitarbb.⁴⁾ erhielten durch Einwirkung von Wasserstoffperoxyd auf β -Naphthol in einem Alkohol-Essigsäure-Gemisch, dem eine katalytische Menge Ammonmolybdat zugesetzt war, ein Produkt $C_{20}H_{12}O_3$, das von A. R. Bader⁵⁾ als 4-[2-Oxynaphthyl-(1)]-naphthochinon-(1,2) erkannt wurde (II, R = H). Die Methylierung dieses Produktes sowie seines

Phenazinderivates führte zu Methyläthern, die mit den entsprechenden, aus Nerolin erhaltenen Verbindungen identisch waren. Das Oxydationsprodukt des Nerolins besitzt somit die Konstitution des 4-[2'-Methoxynaphthyl-(1)]-naphthochinons-(1,2) (II, R = CH_3). Es konnte bisher in 64-proz. Ausbeute erhalten werden.



⁴⁾ J. D. Raacke-Fels, C. H. Wang, R. K. Robin u. B. E. Christensen, J. org. Chemistry 15, 627 [1950].

⁵⁾ J. Amer. chem. Soc. 73, 3731 [1951].

Über den Chemismus dieser Oxydationsreaktionen läßt sich vorerst wenig sagen. Dimerisierungen von Phenolen, wie z. B. durch Wasserstoffperoxyd i. Ggw. von Eisen(II)-salzen⁶⁾, durch neutrales Kaliumpersulfat⁷⁾ oder alkalisches Kaliumhexacyanoferrat(III)⁸⁾, durch elektrolytische Oxydation⁹⁾ sowie auch durch Luft in alkalischem Medium¹⁰⁾ oder Wasserstoffperoxyd-Peroxydase¹¹⁾, dürften radikalischer Natur sein. Dagegen läßt sich die Wirkung organischer Persäuren durch Annahme von kationischem Sauerstoff deuten¹²⁾, so daß die Persäure-Oxydation von Phenoläthern als elektrophile Substitution durch OH-Kationen anzusehen wäre. Eine Dimerisierung von Phenoläthern ließ sich bisher durch Lösungen von Benzopersäure in Benzol oder Chloroform nicht verwirklichen. Möglicherweise besteht eine Abhängigkeit von der Art des verwendeten Reaktionsmediums, wobei die dehydratisierende Wirkung der Ameisensäure eine entscheidende Rolle spielen dürfte.

Hrn. Prof. H. Lettré danken wir für sein förderndes Interesse. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für eine Sachbeihilfe zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche¹³⁾

Oxydation des α -Naphthol-methyläthers: Zu einer Lösung von 2.37 g α -Naphthol-methyläther (0.015 Mol) in 75 ccm 98–100-proz. Ameisensäure ließ man eine Mischung von 1.65 ccm Perhydrol (0.0165 Mol H₂O₂) mit 25 ccm Ameisensäure bei 40° innerhalb von 90 Min. unter Rühren zutropfen. Die Reaktionslösung färbte sich nach wenigen Min. rot und innerhalb von 30 Min. begann sich ein krist. Niederschlag zu bilden. Nach Eintropfen der Perhydrol-Ameisensäure-Mischung wurde noch 15 Min. gerührt. Perameisensäure war dann verbraucht. Nach 12stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde abgesaugt und mit wenig Alkohol nachgewaschen: 1.35 g 4.4'-Dimethoxy-dinaphthyl-(1.1') (I) vom Schmp. 256–257°. Misch-Schmp. mit dem authentischen Präparat (Schmp. 256–257°¹⁴⁾): 256–258°. Durch Einengen der Mutterlauge wurden noch 0.3 g des gleichen Produktes isoliert: Gesamtausb. 70%. Zur Analyse wurde aus Essigester umkristallisiert: Schmp. 257–259°.

C₂₂H₁₈O₂ (314.3) Ber. C 84.06 H 5.73 OCH₃ 19.77 Gef. C 84.02 H 5.83 OCH₃ 19.68

Oxydation des Nerolins: Zu einer Lösung von 4.74 g Nerolin (0.03 Mol) in 250 ccm Ameisensäure (98–100-proz.) ließ man innerhalb von 30 Min. bei 40° unter Rühren eine Mischung von 3.3 ccm Perhydrol (0.033 Mol H₂O₂) mit 30 ccm Ameisensäure zutropfen (intensive Rotfärbung). Nach Stehenlassen über Nacht bei Raumtemperatur wurde die Ameisensäure i. Vak. bei 30° verdampft, der dunkelrot gefärbte Rückstand in Benzol aufgenommen, filtriert und wiederholt mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Verdampfen des Benzols wurden durch Sublimation i. Vak. bei 120° 1.73 g Nerolin zurückgewonnen. Der Rückstand (3.1 g) wurde in Benzol gelöst, an 75 g Aluminiumoxyd (standard. nach Brockmann) adsorbiert und erschöpfend mit Benzol eluiert. Es wurden 1.98 g 4-[2-Methoxy-naphthyl-(1)]-naphthochi-

⁶⁾ S. L. Cosgrove u. W. A. Waters, J. chem. Soc. [London] 1951, 1726.

⁷⁾ H. Raudnitz, Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 517 [1930].

⁸⁾ R. Pummerer, H. Puttfarcken u. P. Schopflocher, Ber. dtsch. chem. Ges. 58, 1808 [1925], und früher.

⁹⁾ F. Fichter u. F. Ackermann, Helv. chim. Acta 2, 583 [1919], und früher.

¹⁰⁾ C. Harries, Ber. dtsch. chem. Ges. 35, 2954 [1902]; H. Erdtman, Liebigs Ann. Chem. 513, 240 [1935], und früher.

¹¹⁾ W. W. Westerfield u. C. Lowe, J. biol. Chemistry 145, 463 [1947].

¹²⁾ D. Swern, J. Amer. chem. Soc. 69, 1692 [1947]; R. Criegee, Liebigs Ann. Chem. 560, 127 [1948]; D. H. Derbyshire u. W. A. Waters, Nature [London] 165, 401 [1950].

¹³⁾ Alle Schmelzpunkte unkorrigiert.

¹⁴⁾ A. Corbellini u. E. Debenedetti, Gazz. chim. ital. 59, 391 [1929], geben den Schmp. 252° an.

non-(1.2) (II, R = CH₃) vom Schmp. 191–193° erhalten (64.3%). Zur Analyse wurde aus wenig Essigester umkristallisiert: Schmp. 195–196°.

C₂₁H₁₄O₃ (314.3) Ber. C 80.24 H 4.49 OCH₃ 9.83 Gef. C 80.42 H 4.67 OCH₃ 10.19
Mol.-Gew. 313.0 (nach Sucharda-Bobranski mit Benzol)

Das gleiche Produkt wurde durch Methylierung von 0.3 g 4-[2-Oxy-naphthyl-(1)]-naphthochinon-(1.2) (II, R = H) (Darstellung vergl. ⁴) in 20 ccm 5-proz. methanol. Natronlauge mit 1.5 ccm Dimethylsulfat erhalten. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht stehengelassen, mit Wasser verdünnt und mit Benzol extrahiert. Rückstand aus Essigester: 0.1 g, Schmp. 193–195°. Misch-Schmp. 195–196°.

Acetylierende Reduktion: 0.1 g des *o*-Chinons II (R = CH₃) wurde mit einem Gemisch aus 1 ccm Acetanhydrid, 0.5 g Zinkstaub und einem Tropfen Triäthylamin 2 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt, dann in Wasser gegossen und mit Chloroform extrahiert. Der Rückstand aus der Chloroformlösung kristallisierte beim Anreiben und wurde aus Alkohol umkristallisiert: farblose Nadeln vom Schmp. 153–155°, Ausb. 0.8 g.

C₂₅H₂₀O₅ (400.4) Ber. C 74.97 H 5.04 OCH₃ 7.74, 2 Acetyl 21.48
Gef. C 75.07 H 5.16 OCH₃ 8.09, Acetyl 21.22

Phenazinderivat: Ein Gemisch aus 0.1 g *o*-Chinon II (R = CH₃), 0.039 g Phenylendiamin und 15 ccm Eisessig wurde etwa 20 Min. auf dem Wasserbade erwärmt. Beim Abkühlen schied sich eine gelbe, kristalline Substanz aus, die nach Umkristallisation aus Alkohol bei 207–208° schmolz. Ausb. 0.12 g.

C₂₇H₁₈ON₂ (386.4) Ber. N 7.25 Gef. N 7.08

Das Oxy-phenazin-Derivat (Darstellung vergl. ⁵) lieferte mit äther. Diazomethanolösung i. Ggw. von Methanol den gleichen Methyläther.

92. Hans Brockmann und Hans Musso: Versuche zur Synthese von Polypeptiden durch Kondensation von Aminosäure- und Peptidestern, I. Mittel.

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen]

(Eingegangen am 22. Februar 1954)

Um Bedingungen zu ermitteln, unter denen sich die Methyl ester von Aminosäuren und Peptiden zu mittelgroßen Polypeptiden kondensieren lassen, wurde die Kondensation der Methyl ester von Glycin, *d.l.*-Alanin, *d.l.*-Serin und Tetra-glycin untersucht. Mit geeigneten Lösungsmittel-Systemen ließ sich der Kondensationsverlauf papierchromatographisch verfolgen.

Die Synthese höherer Polypeptide mit etwa fünfzehn bis zwanzig Aminosäureresten, wie sie für viele Modellversuche von Interesse sind, stößt auf folgende prinzipielle Schwierigkeit: Allen bisher bekannten Verfahren zum Aufbau einheitlicher Peptide, einerlei ob sie einzelne Aminosäuren oder Di- bzw. Tripeptide als Bauelemente verwenden, ist gemeinsam, daß die Verlängerung der Kette stufenweise in getrennten Arbeitsgängen erfolgt. Das mit wachsender Kettenlänge immer kostbarer werdende Material dient also bei jedem neuen Arbeitsgang als Ausgangsmaterial für einen Kupplungsprozeß, der keineswegs quantitativ verläuft; der dadurch bedingte Materialverlust wird von Stufe zu Stufe schwerer tragbar. Polypeptide mit etwa zwanzig Aminosäurebausteinen auf diesem Wege aufzubauen, ist mit den modernen Methoden der Peptidsynthese zwar grundsätzlich möglich, praktisch aber mit einem ungewöhnlich großen Aufwand verbunden. Um mittelgroße, aus verschiedenen Aminosäuren aufgebaute Peptide in einer für größere Versuchsergebnisse ausreichenden Menge zu gewinnen, wird man vorerst nach anderen, besser gangbaren Wegen suchen müssen. Sie sind vorgezeichnet durch die in den letzten Jahren beschrie-