

**177. Synthese des 7-Äthyl-1,2-benzofluorens
und des 7-Äthyl-8-methyl-1,2-benzofluorens und Identifizierung
des Letzteren mit dem JACOBS'schen Kohlenwasserstoff¹⁾**

Glykoside und Aglykone, 192. Mitteilung²⁾

von **L. Keller, Ch. Tamm** und **T. Reichstein**

(21. VII. 58)

In vorstehender Mitteilung²⁾ wurde ausgeführt, warum es zur Konstitutionsermittlung gewisser pflanzlicher Aglykone (besonders aus der Familie der Asclepiadaceen) nützlich wäre, den Bau des Kohlenwasserstoffes von Smp. ca. 153° zu kennen, den JACOBS und Mitarbeiter³⁾ erstmals durch Dehydrierung der Alkaloide Jervin und Veratramin erhalten hatten. Es wurden auch die Gründe mitgeteilt, die dafür sprachen, dass diesem Kohlenwasserstoff die Formel XXI eines 7-Äthyl-8-methyl-1,2-benzofluorens zukommen könnte. Wir beschreiben hier die Synthese dieses Kohlenwasserstoffes, sowie des niederen Homologen XVIII.

Analog wie OSOWIECKI *et al.*²⁾ bereiteten wir zunächst aus Acrolein und Äthylmagnesiumbromid das bekannte⁴⁾ Äthyl-vinyl-carbinol (I). Dieses wurde nach BOUIS^{5) 6)} mit PBr₃ und Pyridin behandelt, wobei ein Gemisch der zwei Brompentene II und V⁶⁾ entsteht⁷⁾, die aber beide dieselbe magnesiumorganische Verbindung geben sollten⁸⁾.

Umsatz dieses Präparats mit 2-Naphtaldehyd⁹⁾ und Magnesium¹⁰⁾ gab ein Gemisch (Präp. L. Ke 22), das vermutlich aus viel III und wenig VI bestand.

¹⁾ Auszug aus der Diss. von L. KELLER, Basel 1958.

²⁾ 191. Mitteilung, M. OSOWIECKI, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **41**, 1606 (1958).

³⁾ W. A. JACOBS, L. C. CRAIG & G. I. LAVIN, *J. biol. Chem.* **141**, 51 (1941); W. A. JACOBS & Y. SATO, *ibid.* **181**, 55 (1949).

⁴⁾ R. DELABY, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* **175**, 967 (1922); *Bull. Soc. chim. France* [4] **33**, 602 (1923).

⁵⁾ M. BOUIS, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* **182**, 788 (1926); *Ann. Chim.* [10] **9**, 402 (1928); *Bull. Soc. chim. France* [4] **41**, 1160 (1927).

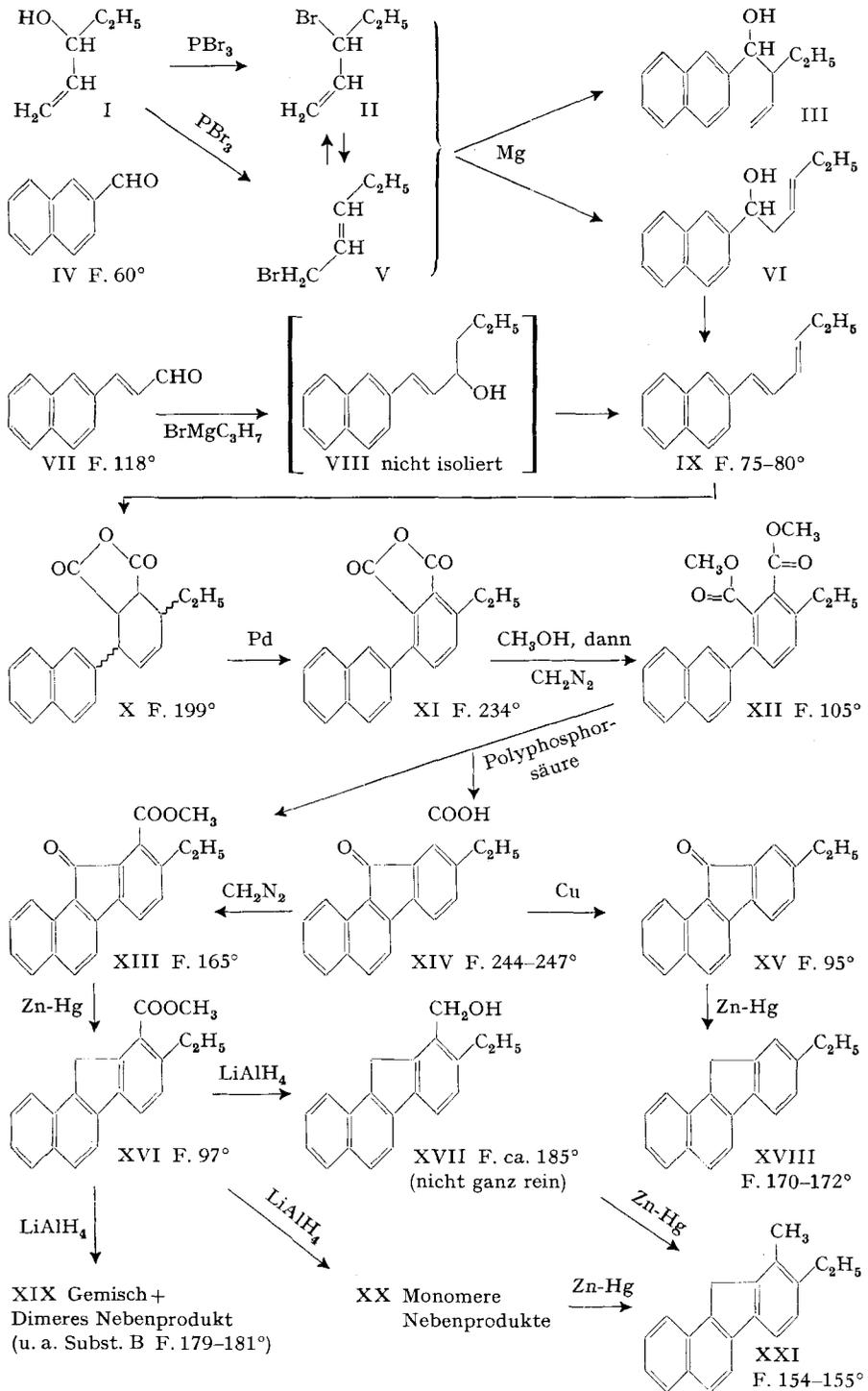
⁶⁾ H. HUNSDIECKER, *Chem. Ber.* **80**, 141 (1947).

⁷⁾ W. G. YOUNG, L. RICHARDS & L. AZORLOSA, *J. Amer. chem. Soc.* **61**, 3070 (1939).

⁸⁾ Vgl. die ausgezeichnete Übersicht von R. H. DE WOLFE & W. G. YOUNG, *Chem. Reviews* **56**, 753 (1956).

⁹⁾ Bereitet aus β -Methylnaphtalin mit SeO₂ nach K. A. JENSEN, A. KJAER & S. C. LINHOFT, *Acta chem. scand.* **6**, 180 (1952); vgl. A. I. VOGEL, *A Textbook of Practical Organic Chemistry*, p. 698, 3rd. Ed., London 1956.

¹⁰⁾ Allylhalogenide geben mit Mg bekanntlich viel Diallylderivat. Dies lässt sich am einfachsten dadurch vermeiden, dass man das Allylhalogenid und die Carbonylverbindung gleichzeitig auf Magnesium oder Zink einwirken lässt. Das entspricht den alten Reaktionen von A. SAYTZEFF (vgl. z. B. A. ARBUSOW), *ж* **33**, 38 (1901); *Chem. Zbl.* **1901**, I, 998; W. JAWASKI, *ж* **40**, 782 (1908); *Chem. Zbl.* **1908**, II, 1412) sowie von PH. BARBIER, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* **128**, 110 (1898); vgl. F. RUNGE, *Organo-Metallverbindungen*, Stuttgart 1944.



Im IR.-Spektrum zeigte es Banden bei 10,02 μ und 10,90 μ (letztere sehr stark), die wenigstens teilweise von einer Vinylgruppe herrühren könnten. Vor allem fehlten die Banden der *trans*-CH=CH-Gruppe bei 7,6 und 10,4 μ . Beim Schüttern mit wässriger H₂SO₄²⁾ lieferte es neben polymerem Material ein amorphes Gemisch (Präp. L. Ke 23), das nach dem UV.-Spektrum nur ca. 15–20% Naphtylbutadiene (u. a. IX) enthielt. Letzteres gab zwar beim Erwärmen mit Maleinsäureanhydrid das gewünschte Addukt X in Kristallen; aber die Ausbeute betrug nur ca. 2,5% und war somit für präparative Zwecke unbrauchbar. Unser Bromid-Gemisch (II + V) verhielt sich offenbar wie die α - und γ -Methallylbromide, deren Mg-Verbindungen mit Aldehyden vorwiegend α -Methallylcarbinole liefern⁸⁾, und reagierte eindeutig verschieden von der analogen Isopropyl-Verbindung²⁾.

Viel besser bewährte sich die folgende Variante.

3-(β -Naphtyl)-acrolein¹¹⁾ wurde mit n-Propylmagnesiumbromid behandelt und das rohe Mg-Br-Salz des nicht isolierten Carbinols VIII in Gegenwart von etwas Hydrochinon¹²⁾ bei 0° direkt mit 40-proz. H₂SO₄ zerlegt und ca. 10 Minuten geschüttelt, was zur Wasserabspaltung genügte. Man erhielt nach Vakuumdestillation das 1-(β -Naphtyl)-hexadien-(1,3) (IX) als kristalline Masse in ca. 43% Ausbeute.

Da sich IX sehr rasch oxydierte und polymerisierte, wurde auf völlige Reinigung verzichtet und das Rohprodukt sofort mit Maleinsäureanhydrid erwärmt, wobei das krist. Addukt X entstand. Es war mit dem aus IV über VI bereiteten Präparat identisch. Im IR. (in Paraffinöl) zeigte es bei 5,41, 5,64 und 8,03 μ die starken Banden der pentacyclischen Anhydridgruppe.

Für die weiteren Reaktionen konnte der von OSOWIECKI und Mitarb.²⁾ vorgezeichnete Weg weitgehend benützt werden. Dehydrierung des Anhydrids X mit Pd-Kohle lieferte das vollaromatische Derivat XI; es zeigte im IR.-Spektrum (in Paraffinöl) noch die starken Banden des pentacyclischen Anhydrids bei 5,42 und 5,67 μ . Behandlung mit HCl in Methanol gab ein Gemisch von Methylestern, das nach Einwirkung von Diazomethan den reinen Dimethylester XII lieferte. Das IR.-Spektrum (in Paraffinöl) zeigte bei 5,77 μ nur eine Bande (aromat. Ester). Das UV.-Spektrum (vgl. Fig. 1) war praktisch gleich wie beim höheren Homologen²⁾. Die Absorption entspricht nicht einem β -Phenylnaphtalin, sondern ungefähr einer Kombination von β -Methylnaphtalin und Phtalsäure-dimethylester (vgl. die Kurven A, B und C in Fig. 1)¹³⁾. Die Konjugation der aromatischen Kerne kann sich vermutlich nur wenig auswirken, weil die Substituenten eine coplanare Einstellung verhindern.

¹¹⁾ Hergestellt nach S. ISRAELASHVILI, Y. GOTTLIEB, M. IMBER & A. HABAS, J. org. Chemistry **16**, 1523 (1951).

¹²⁾ Als Antioxydans.

¹³⁾ Vgl. die Kurven Nr. 197 (β -Methylnaphtalin) und 297 (β -Phenylnaphtalin) in R. A. FRIEDEL & M. ORCHIN, Ultraviolet Spectra of Aromatic Compounds, New York 1951. Über das UV.-Spektrum von Phtalsäure-dimethylester fanden wir in der Literatur keine Angaben.

Erwärmen des Dimethylesters XII mit Polyphosphorsäure¹⁴) gab ein Gemisch, das ca. 72% neutrale und ca. 28% saure Anteile enthielt. Erstere gaben den krist. orange-farbigen Ester XIII. Aus den sauren Anteilen konnte die freie Säure XIV ebenfalls in rotorangen Kristallen erhalten werden. Eine Probe wurde zur Kontrolle mit Diazomethan methyliert, wobei der Ester XIII entstand, der nach Mischprobe identisch mit dem direkt gewonnenen Ester war. Im IR.-Spektrum (in KBr) zeigte er neben der Bande des aromatischen Esters (5,76 μ) noch diejenige der Ketogruppe des Fluorenon bei 5,91 μ . Das UV.-Spektrum (vgl. Fig. 2) ist praktisch gleich wie dasjenige des höheren Homologen²). Decarboxylierung der Säure XIV mit Chinolin und Cu-Pulver¹⁵) gab das 7-Äthyl-1,2-benzofluoren (XV) in orangegelben Kristallen. Sein UV.-Spektrum (vgl. Fig. 2) ist wiederum nahezu dem des höheren Homologen²) gleich und beweist, dass der Ringschluss tatsächlich zu einem 1,2-Benzofluoren und nicht zu einem 2,3-Benzofluoren erfolgt ist, dessen Derivate im UV. merklich anders absorbieren²). Im IR.-Spektrum (vgl. Fig. 4) ist wiederum das Dublett in der CO-Region (5,86 und 5,89 μ) auffallend²).

Durch Reduktion des Ketons XV mit Zn-Amalgam nach CLEMMENSEN konnte das 7-Äthyl-1,2-Benzofluoren (XVIII) erhalten werden. Das UV.-Spektrum (vgl. Fig. 2) ist wiederum praktisch identisch mit dem des entsprechenden Isopropyl-Derivats²). Im IR. (vgl. Fig. 7) zeigte es in der 7,1–7,4 μ -Region neben der Bande der Fluoren-CH₂-Gruppe (bei 7,14 μ in CS₂ bzw. 7,12 μ in KBr) zum Unterschied vom Isopropyl-Derivat²) nur eine scharfe Bande bei 7,30 μ (Äthylgruppe). Auch hier war bei ca. 11,47 μ eine deutliche Bande sichtbar, die der einzelnen aromatischen CH-Gruppe zukommen dürfte. Ebenso waren die Banden für zwei (ca. 12,32 μ) und vier (ca. 13,41 μ) benachbarte aromatischen H-Atome sehr deutlich. Der Stoff war nach Smp. und IR.-Spektrum eindeutig vom JACOBS'schen Kohlenwasserstoff verschieden.

Zur Bereitung des 7-Äthyl-8-methyl-Derivats XXI wurde der Ketoester XIII wiederum zunächst mit Zn-Amalgam reduziert, wobei sich der Ester XVI leicht erhalten liess. Er zeigte im UV. (vgl. Fig. 1) das erwartete Absorptionsspektrum; auch das IR.-Spektrum (vgl. Fig. 5) entsprach der Formulierung. Die Versuche zur weiteren Reduktion der Estergruppe in XVI mit LiAlH₄ stiessen aber auf noch grössere Schwierigkeiten als beim Isopropyl-Derivat²). Wir vermuten, dass die stark saure CH₂-Gruppe Nebenreaktionen verursacht, was nicht weiter untersucht wurde. Die Reaktion gelang mit bescheidener Ausbeute in siedendem Tetrahydrofuran, wenn dieses unmittelbar vor Gebrauch frisch über LiAlH₄ und Na destilliert worden war¹⁶). Es entstand ein Gemisch

¹⁴) H. R. SNYDER & F. X. WERBER, J. Amer. chem. Soc. **72**, 2962, 2965 (1950); J. KOO, *ibid.* **75**, 1891 (1953); F. UHLIG, Angew. Chem. **66**, 435 (1954); F. D. POPP & W. E. McEWEN, Chem. Reviews **58**, 321 (1958).

¹⁵) A. F. SHEPARD, N. R. WINSLOW & J. R. JOHNSON, J. Amer. chem. Soc. **52**, 2083 (1930).

¹⁶) Wiederholung mit Tetrahydro-furan, das nach der Reinigung 3 Wochen gestanden hatte, gab nur amorphes, nicht destillierbares Material.

von monomeren (bei 0,2 Torr bis 150° destillierbaren) sowie von di- oder polymeren (bei 0,2 Torr bis 180° nicht mehr destillierbaren) Produkten, die sich durch Chromatographie (teilweise auch durch Destillation) trennen liessen. Die di- oder polymeren Anteile XIX lieferten nur eine kleine Menge Kristalle (Subst. B), die nicht weiter untersucht wurden. Aus den monomeren Anteilen liessen sich auch nur wenig Kristalle isolieren, in denen nach IR.-Spektrum (vgl. Fig. 6) der gesuchte Alkohol XVII vorlag. Für die Reduktion mit Zn-Amalgam²⁾ konnten sowohl die Mutterlauge von XVII, wie auch die bei der Chromatographie an Al₂O₃ etwas leichter eluierbaren amorphen Anteile¹⁷⁾ verwendet werden. Beide gaben den gesuchten gut krist. Kohlenwasserstoff XXI, der nach gründlicher Reinigung bei 154–155° schmolz. Er erwies sich nach Mischprobe, UV.-Spektrum (vgl. Fig. 2) und IR.-Spektrum (vgl. Fig. 8) als identisch mit dem JACOBS'Schen Kohlenwasserstoff (vgl. dessen IR.-Spektrum in vorstehender Mitteilung²⁾).

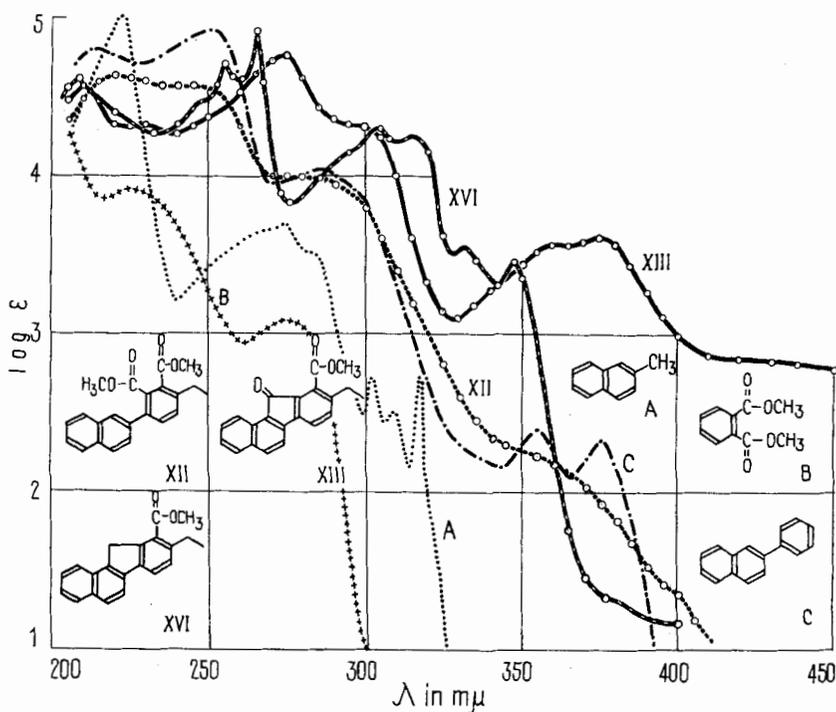


Fig. 1

UV.-Absorptionsspektren in Alkohol¹⁸⁾

¹⁷⁾ Möglicherweise enthielten diese amorphen Anteile vorwiegend einen Äther.

¹⁸⁾ Aufgenommen von den Herren K. STICH & G. ROTZLER mit einem Unicam-SP-500-Spektrophotometer mit Sekundärelektronenvervielfacher.

Tabelle 1. Lage der Maxima in den Kurven von Fig. 1

Kurve A: β -Methyl-naphtalin in Alkohol

Kurve B: Phtalsäure-dimethylester

Maxima $m\mu$	223	275	304	310	317
bei $\log \epsilon$	5,02	3,69	2,70	2,49	2,72

Maxima $m\mu$	225	274
bei $\log \epsilon$	3,92	3,10

Kurve C: β -Phenyl-naphtalin

Maxima $m\mu$	212,5	252	285	355	375
bei $\log \epsilon$	4,81	4,94	4,07	2,39	2,33

Kurve XII: 3-(β -Naphthyl)-6-äthyl-phtal-säure-dimethylester (XII), Smp. 105°

Kurve XIII: 7-Äthyl-1,2-benzofluoren-8-carbonsäure-methylester (XIII), Smp. 165°

Maxima $m\mu$	ca. 220	ca. 282
bei $\log \epsilon$	ca. 4,64	3,99

Maxima $m\mu$	ca. 210	275	375
bei $\log \epsilon$	4,56	4,76	3,61

Kurve XVI: 7-Äthyl-1,2-benzofluoren-8-carbonsäure-methylester (XVI), Smp. 97°

Maxima $m\mu$	208	255	265	305	315	331,5	347,5
bei $\log \epsilon$	4,61	4,71	4,91	4,30	4,24	3,54	3,46

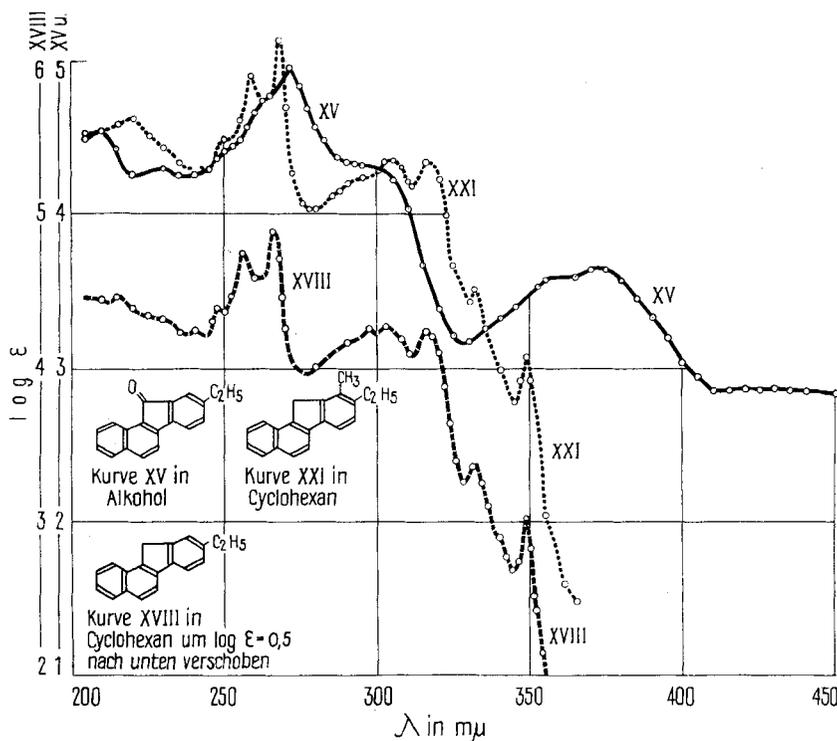
UV.-Absorptionsspektren von XV in Alkohol, von XVIII und XXI in Cyclohexan¹⁸⁾

Tabelle 2. Lage der Maxima in den Kurven von Fig. 2

Kurve XV: 7-Äthyl-1,2-benzofluoren (XV), Smp. 95°, in Alkohol

Maxima $m\mu$	208	229	272	ca. 356	373	ca. 430
bei $\log \epsilon$	4,54	4,29	5,0	3,56	3,64	2,85

Kurve XVIII: 7-Äthyl-1,2-benzofluoren (XVIII), Smp. 170°, in Cyclohexan

Maxima $m\mu$	216,5	240,5	248	252,5	256,5	261,5	266	297	303	316	331,5	348,5
bei $\log \epsilon$	4,46	4,24	4,38	4,47	4,73	4,62	4,87	4,25	4,26	4,22	3,39	3,02

Kurve XXI: 7-Äthyl-8-methyl-1,2-benzofluoren (XXI), Smp. 154°, in Cyclohexan

Maxima $m\mu$		219	240	249		258		267,5		304,5	316	331,5	328
bei $\log \epsilon$		4,62	4,31	4,51		4,89		5,13		4,35	4,34	3,51	3,08

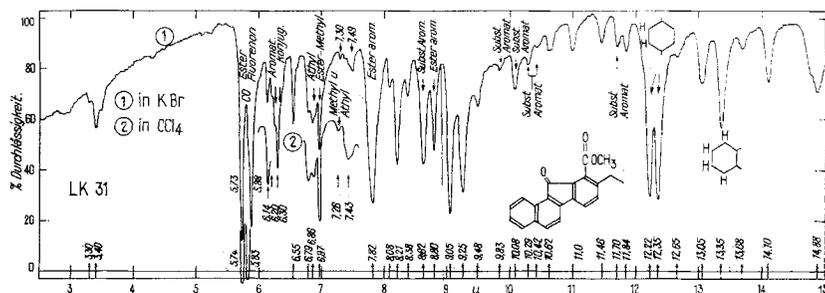


Fig. 3

IR.-Spektrum von 7-Äthyl-1,2-benzofluoren-8-carbonsäure-methylester (XIII).
1. Fest in KBr; 2. Gesättigte Lösung (ca. 5%) in CCl_4 . $d = 1\text{ mm}^{19)}$.

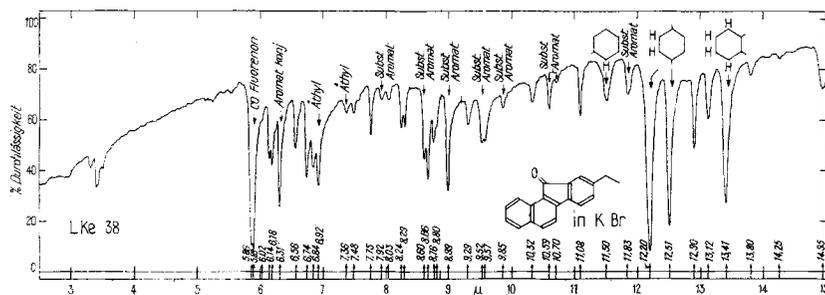


Fig. 4

IR.-Spektrum von 7-Äthyl-1,2-benzofluoren (XV). Fest in KBr¹⁹⁾.

Der eine von uns (Ch. T.) dankt dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der Wissenschaften für die gewährte Unterstützung.

¹⁹⁾ Aufgenommen von den Herren K. STICH & G. ROTZLER in einem PERKIN-ELMER-double-beam-Spectrophotometer, Modell 21, mit NaCl-Prisma. Die in KBr verteilten Proben wurden von Hand verrieben und nicht mechanisch vibriert, weil dadurch manche Banden «verschmiert» werden. Vgl. G. ROBERTS, *Analyt. Chemistry*, **29**, 911 (1957).

Experimenteller Teil

Alle Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt (mit Testsubstanzen korrigiert); Fehlergrenze in benützter Ausführungsform bis 200° etwa $\pm 2^\circ$, darüber etwa $\pm 3^\circ$.

Substanzproben zur Analyse wurden, wo nichts anderes bemerkt 3 Std. bei 90°, jeweils bei 0,01 Torr über P_2O_5 getrocknet. Es werden die folgenden Abkürzungen benützt: AcOH = Eisessig (Ac_2O) = Acetanhydrid, Ae = Diäthyläther, Alk = Alkohol, An = Aceton, Be = Benzol, Chf = Chloroform, Me = Methylalkohol, Pe = Petroläther, Pn = Pentan, Py = Pyridin, W = Wasser, ML = Mutterlaugenrückstand.

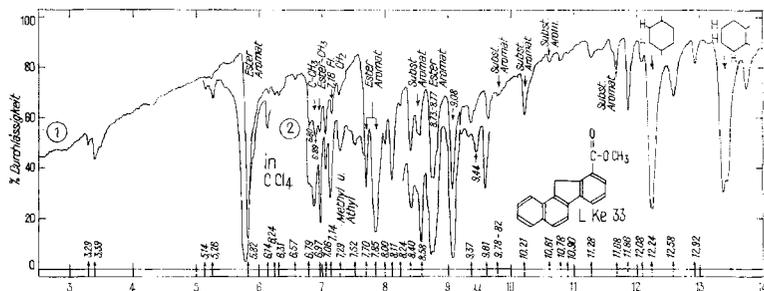


Fig. 5

IR.-Spektrum von 7-Äthyl-1,2-benzofluoren-8-carbonsäure-methylester (XVI).
1. Fest in KBr; 2. In CCl_4 , $c = 0,0628\text{-m.}^{19}$.

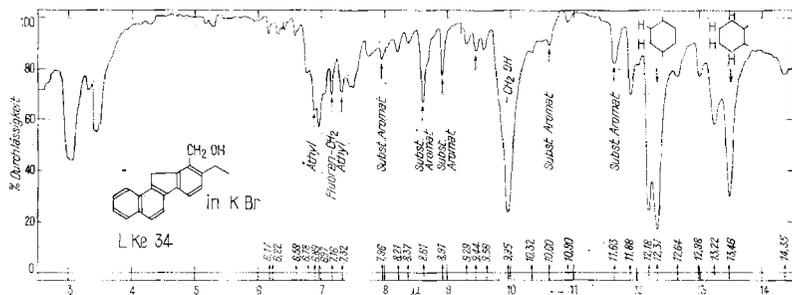


Fig. 6

IR.-Spektrum von 7-Äthyl-8-hydroxymethyl-1,2-benzofluoren (XVII). Fest in KBr¹⁹.

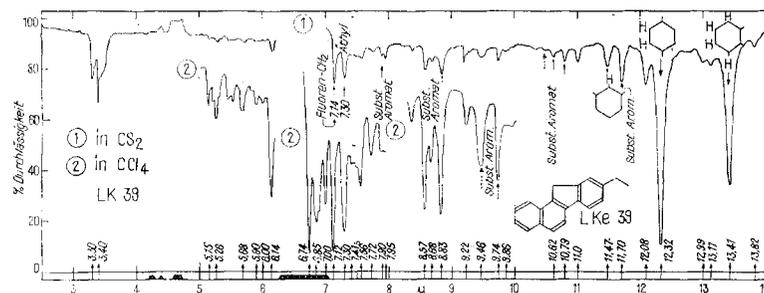


Fig. 7

IR.-Spektrum von 7-Äthyl-1,2-benzofluoren (XVIII).

1. In CS_2 ; $c = 0,091\text{-m.}$, $d = 0,208\text{ mm.}$; 2. In CCl_4 , gesättigte Lösung (ca. 3%);
 $d = 1\text{ mm.}^{19}$.

Präparat L.Ke 22 (vermutlich Gemisch von III und VI). Aus 18 g 2-Naphtaldehyd (0,115 Mol), 17,25 g Brompenta-Gemisch (0,115 Mol, Sdp. 35–38°/20 Torr⁶) und 5 g aktiviertem Mg (2 Mol.) in ca. 250 ml abs. Ae, wie beim Isopropyl-Derivat²) beschrieben bereitet. Das rohe Neutralprodukt (26 g gelbliches Öl) gab bei der Fraktionierung 13 g (50%) Präp. L.Ke 22 als viscoses Öl (farblos) vom Sdp. 135–137°/0,3 Torr.

$C_{16}H_{18}O$ (226,31) Ber. C 84,91 H 8,02% Gef. C 84,53 H 7,94%

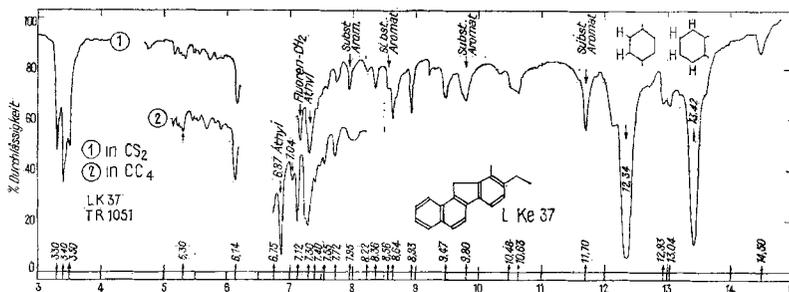


Fig. 8

IR.-Spektrum von 7-Äthyl-8-methyl-1,2-benzofluoren (XXI, synthetisches Präparat).

1. In CS_2 ; $c = 0,237\text{-m.}$; $d = 0,2\text{ mm.}$
2. in CCl_4 , gesättigte Lösung (ca. 3%); $d = 1\text{ mm}^{19}$.

Präparat L.Ke 23 (rohes IX aus obigem Gemisch). 10 g Präparat L.Ke 22 wurden in 25 ml Pn gelöst, mit 0,1 g Hydrochinon und 300 ml 70-proz. H_2SO_4 versetzt und 6 Std. bei 20° geschüttelt. Schon nach wenigen Min. trat orangerote Färbung ein und das Material begann sich zu polymerisieren. Zerlegen mit Eis-W, Waschen mit W und Soda-lösung, Trocknen, Eindampfen und direktes Destillieren gab nur ca. 2 g viscoses Öl (L.Ke 23) vom Sdp. 125–135°/0,5 Torr. Nach dem UV.-Spektrum enthielt das Präparat nur ca. 15–20% Naphtylbutadien-Derivat.

Die Wasserabspaltung wurde auch mit $SOCl_2$ in Py^{20a} , mit J_2 in Be^{20b} und mit p-Toluolsulfonsäure in Toluol^{20c}) durchgeführt. Die Ausbeute an X (nach Kondensation mit Maleinsäureanhydrid) war aber nicht besser.

Krist. 1-(β -Naphtyl)-hexadien-(1,3) (IX) (Präparat L.Ke 27). 4,3 g n-Propylbromid (0,035 Mol.) in 300 ml abs. Ae wurden zu 0,85 g aktivierten Mg-Spänen (0,035 Mol.) zugeotropft. Anschliessend wurde leicht gekocht bis die Reaktion beendet war. Dann wurde bei 20° unter Rühren und N_2 die Lösung von 5 g 3-(β -Naphtyl)-acrolein (VII)¹¹) (0,0274 Mol.) in 100 ml abs. Ae zulaufen gelassen und das Ganze noch 1 Std. stehen gelassen. Anschliessend wurde auf 0° abgekühlt, in 200 ml 40-proz. H_2SO_4 , die mit 0,1 g Hydrochinon versetzt und auf 0° gekühlt waren, vorsichtig eingegossen und ca. 10 Min. kräftig geschüttelt. Dann wurde abgetrennt, rasch mit Eis-W (zweimal, je 200 ml), 2-n. NaOH (zweimal, je 100 ml) und Eis-W (zweimal, je 100 ml) gewaschen. Die Waschlösungen passierten noch 2 weitere Scheidetrichter mit je 100 ml Ae. Die vereinigten Ae-Auszüge wurden mit 0,1 g Hydrochinon versetzt und bei 30° auf 100 ml eingengt. Zur Bereitung einer Hydrochinonfreien Probe wurde diese Lösung noch zweimal mit je 25 ml 2-n. NaOH und etwas Eis-W gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die Destillation im Wurstkolben gab 2,5 g (43%) Präparat L.Ke 27, Sdp. 140–145°/0,5 Torr, das bald kristallin erstarrte: Smp. 75–80°. Es liess sich leicht aus Me kristallisieren, polymerisierte sich aber sehr rasch; deshalb wurde es sofort weiter verwendet.

²⁰) Vgl. W. TEILHEIMER, Synthetic Methods of Organic Chemistry, S. Karger, Basel-New York; a) Vol. 7, 239 (1953); b) Vol. 6, 860 (1952); c) Vol. 7, 891 (1953).

3-(β -Naphthyl)-6-äthyl-1,2,3,6-tetrahydro-phtalsäure-anhydrid (X). — a) Präparat L.Ke 24 aus Präparat L.Ke 23. 2 g Präparat L.Ke 23 (unreines IX) wurden mit 0,5 g Maleinsäureanhydrid vermischt, langsam auf 100° erhitzt und 2 Std. bei dieser Temperatur gehalten. Nach Erkalten wurde das Produkt dreimal aus wenig An mit Ae kristallisiert. Es resultierten 50 mg Präparat L.Ke 24 (X) in farblosen Blättchen, Smp. 197–199°. IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 5,41; 5,52; 5,54; 8,03 (pentacycl. Säureanhydrid); 10,65 (sehr stark), 11,54 (ev. CH arom.) und 12,30 μ (2 benachbarte CH arom.).

$C_{20}H_{18}O_3$ (306,35) Ber. C 78,41 H 5,92% Gef. C 78,17 H 5,89%

b) L.Ke 28 aus krist. L.Ke 23 (IX). 2,5 g krist. rohes 1-(β -Naphthyl)-hexadien-(1,3) (0,012 Mol.) vom Smp. ca. 80° und 1,4 g Maleinsäureanhydrid (0,014 Mol.) wurden allmählich auf 100° erhitzt und noch 2 Std. auf dieser Temperatur gehalten. Bereits nach 5 Min. begann die Abscheidung von Kristallen und nach 15 Min. war alles erstarrt. Kristallisation aus An-Ae gab 1,7 g (46%) reines Präp. L.Ke 28 (X) von Smp. 199–201°; Misch-Smp.-Probe mit Präp. L.Ke 24 schmolz ebenso; die IR.-Spektren beider Präparate waren auch gleich. UV.-Spektrum, siehe Fig. 1.

3-(β -Naphthyl)-6-äthyl-phtalsäure-anhydrid (XI). 4,5 g 3-(β -Naphthyl)-6-äthyl-1,2,3,6-tetrahydro-phtalsäureanhydrid (X) und 4 g 10-proz. Pd-Kohle wurden im kleinen Rundkolben mit 25 cm langem Hals (als Rückflusskühler) im Metallbad langsam auf 300–320° erhitzt und 80 Min. auf dieser Temperatur gehalten. Die Reaktion begann bei ca. 250°. Nach 80 Min. waren 600 ml Gas (ber.: 658 ml) abgespalten. Nach Erkalten wurde mit Chf ausgekocht. Das eingedampfte Filtrat (4 g gelbes Harz) gab aus Chf 2,6 g noch leicht gelbliche Blättchen von Smp. 233–235°. Zur Analyse wurde nochmals aus Chf umkristallisiert: Smp. 234–235°.

$C_{20}H_{14}O_3$ (302,31) Ber. C 79,45 H 4,67% Gef. C 79,71 H 4,68%

Das IR.-Spektrum (in Paraffinöl) zeigte u. a. Banden (schwache in Klammern) bei 5,425; (5,53); 5,67; 8,08 (pentacycl. Säureanhydrid); 11,50 (Einzel-CH an Arom.), 12,30 (2 benachbarte CH an Arom.); ca. 13,37 (4 benachbarte CH an Arom.); weitere scharfe Banden bei 7,97; 8,23; 8,41; 8,53; 10,92; 11,74; 12,13; (12,96) und 13,26 μ .

3-(β -Naphthyl)-6-äthyl-phtalsäure-dimethylester (XII). 3 g 3-(β -Naphthyl)-6-äthyl-phtalsäure-anhydrid (XI) wurden in 100 ml Me suspendiert und mit trockenem HCl gesättigt. Dann wurde stehengelassen, bis alle Kristalle gelöst waren, und anschliessend noch 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand in Chf-Ae gelöst, mit ätherischer Diazomethan-Lösung bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt und 30 Min. bei 20° stehengelassen. Waschen mit W, 2-n. NaOH und wieder W, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen gab 2,5 g neutrales Rohprodukt. Aus Ae-Pe 2 g farblose Blättchen von Smp. 105–107°. Trocknung zur Analyse 5 Std. bei 25°.

$C_{22}H_{20}O_4$ (348,38) Ber. C 75,90 H 5,80 — OCH_3 17,82%
Gef. „ 75,78 „ 6,03 „ 16,78%²¹⁾

UV.-Spektrum siehe Fig. 1; im IR.-Spektrum (in Paraffinöl) waren u. a. Banden (schwache in Klammern) sichtbar bei 5,77; (7,65); 7,84; 8,13; 8,27; 8,65; 9,0; 9,28; 9,41; 10,0; 10,46; 10,88; 11,53; 12,11; (12,34); (12,55); 13,26 und 13,94 μ .

7-Äthyl-1,2-benzofluorenon-8-carbonsäure-methylester (XIII) und 7-Äthyl-1,2-benzofluorenon-8-carbonsäure (XIV). 40 g Phosphorsäure (d = 1,7) und 30 g P_2O_5 wurden durch heftiges Rühren in Polyphosphorsäure übergeführt¹⁴⁾. Dann wurden 3 g 3-(β -Naphthyl)-6-äthyl-phtalsäure-dimethylester (XIII) eingetragen. Das Gemisch wurde 1 Std. bei 20° stark gerührt, bis es homogen schien, und anschliessend 2 Std. auf 120° erhitzt, wobei Verflüssigung und intensive rotorange Färbung eintrat. Nach Erkalten wurde mit 250 ml Eis-W zerlegt und mit viel Chf ausgeschüttelt. Die Auszüge wurden mit W, dann dreimal mit 2-n. NaOH und anschliessend nochmals mit W gewaschen. Trocknen und Eindampfen gab 1,8 g neutrales Rohprodukt. Die NaOH-Auszüge wurden mit HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt und mit Chf wieder ausgeschüttelt. Waschen, Trocknen und Eindampfen gab 0,7 g rohe Säure.

²¹⁾ Die Substanz ist in HJ ausgefallen.

Ester XIII: Die Neutralteile gaben aus Ae 1,5 g orangefarbene Blättchen vom Smp. 165–167°. UV.-Spektrum; vgl. Fig. 1; IR.-Spektrum; vgl. Fig. 3.

$C_{21}H_{16}O_3$ (316,34) Ber. C 79,73 H 5,01 – OCH₃ 9,81%
Gef. „ 79,85 „ 5,21 „ 9,80%

Säure XIV: Die sauren Anteile gaben aus Chf-Ae 0,5 g orange-braune Körner vom Smp. 244–247°.

$C_{20}H_{14}O_3$ (302,31) Ber. C 79,46 H 4,67% Gef. C 79,45 H 4,83%

50 mg XIV wurden in Chf mit ätherischer Diazomethan-Lösung methyliert. Der so erhaltene Methyl ester gab aus Ae 35 mg orangefarbene Blättchen vom Smp. 165–168°; Misch-Smp. mit XIII ebenso.

7-Äthyl-1,2-benzofluoren (XV). 237 mg 7-Äthyl-1,2-benzofluoren-8-carbonsäure wurden mit 250 mg Cu-Bronze in 4 ml frisch dest. Chinolin 10 Min. zum Sieden erhitzt, worauf die Gas-Abspaltung beendet war (über NaCl-Lösung gemessen 15 ml; ber. 17,5 ml). Nach Erkalten wurde in Chf-Ae gelöst und wiederholt mit verd. HCl, dann mit NaOH gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (199 mg) gab aus Ae 160 mg orange Nadeln, Smp. 95–96°. Zur Analyse wurde 5 Std. im H. V. über P₂O₅ bei 25° getrocknet. UV.-Spektrum vgl. Fig. 2; IR.-Spektrum vgl. Fig. 4.

$C_{19}H_{14}O$ (258,30) Ber. C 88,34 H 5,46% Gef. C 88,62 H 5,68%

7-Äthyl-1,2-benzofluoren (XVIII). 5 g Zinkwolle wurden mit 25 ml 5-proz. wässriger HgCl₂-Lösung bedeckt und 15 Min. bei 20° stehengelassen. Dann wurde die Zinkwolle abgescleudert, mit W und AcOH gewaschen, mit 122 mg 7-Äthyl-1,2-benzofluoren (XV), 50 ml AcOH und 10 ml konz. HCl versetzt und das Ganze 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Darauf wurde abgekühlt, mit 100 ml Eis-W versetzt und mit Pn ausgeschüttelt. Die Pn-Lösung wurde mit W und NaOH gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (96 mg farblose Kristalle) wurde zur Reinigung²²⁾ in 50 ml Pn gelöst, nochmals mit konz. H₂SO₄ ausgeschüttelt, mit W und NaOH gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der farblose Rückstand (94 mg) wurde im Molekularkolben bei 0,01 Torr und 115–125° (Badtemperatur) sublimiert. (Von dem dabei verbliebenen Rückstand liessen sich bis 185° Badtemperatur noch 12 mg Substanz sublimieren; diese gaben aus Ae Kristalle vom Smp. 192–250°, nicht mehr untersucht.). Das Sublimat (68 mg) wurde an 4 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Pn eluierten Fraktionen (67 mg) gaben aus Pn durch Einengen, dann aus An-Me 58 mg farblose Blättchen. Die reinste Probe (27 mg) schmolz bei 170–172°; der Rest schmolz bei 166–170°. Zur Analyse wurde frisch sublimiert. UV.-Spektrum vgl. Fig. 2; IR.-Spektrum vgl. Fig. 7.

$C_{19}H_{16}$ (244,32) Ber. C 93,40 H 6,60% Gef. C 93,59 H 6,57%

7-Äthyl-1,2-benzofluoren-8-carbonsäure-methylester (XVI). 10 g Zinkwolle wurden wie oben amalgamiert. Dann wurden 0,7 g 7-Äthyl-1,2-benzofluoren-8-carbonsäure-methylester (XIII), 15 ml AcOH und 10 ml konz. HCl zugegeben und das Ganze 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Bereits nach einer Std. war Entfärbung eingetreten. Aufarbeitung mit Eis und Ae gab 0,6 g farbloses, krist. Neutralprodukt. Aus Ae-Pn 0,465 g farblose Nadeln, Smp. 97–98°. Zur Analyse Trocknung 5 Std. bei 50°.

$C_{21}H_{18}O_2$ Ber. C 83,42 H 6,00 – OCH₃ 10,26%
(302,36) Gef. „ 83,48 „ 6,23 „ 8,74%²¹⁾

7-Äthyl-8-hydroxymethyl-1,2-benzofluoren (XVII) und Nebenprodukte XIX und XX. 230 mg 7-Äthyl-1,2-benzofluoren-8-carbonsäure-methylester (XVI) in 40 ml frisch gereinigtem abs. Tetrahydro-furan²³⁾ wurden innerhalb 30 Min. unter Rühren zur Suspension von 145 mg LiAlH₄ in 30 ml abs. Tetrahydro-furan²³⁾ getropft. Anschliessend wurde das Gemisch noch eine Std. unter Rückfluss gekocht.

²²⁾ Von Herrn J. v. Euw ausgeführt.

²³⁾ 100 ml Tetrahydro-furan wurden 5 Std. mit 2 g LiAlH₄ unter Rückfluss gekocht und abdestilliert. Das Destillat wurde 3 Std. mit Na gekocht, abdestilliert und sofort verwendet.

Schon nach Zugabe der ersten Tropfen färbte sich das Gemisch rosa und dann gelbgrün, worauf keine Farbänderung mehr eintrat. Nach Erkalten wurde mit 2 ml Äthylacetat versetzt, dann mit 100 ml n H_2SO_4 und Eis zerlegt und bei 0° mit Ae ausgeschüttelt. Die Auszüge wurden sofort mit W und 2-n. Soda-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (220 mg gelbes Material) wurde an 9 g Al_2O_3 chromatographiert. Zum Eluieren jeder Fraktion dienten je 20 ml der in Tab. 3 genannten Lösungsmittel.

Tabelle 3. *Chromatographie von 220 mg rohem XVII an Al_2O_3*

Fraktions-Nr.	Eluiermittel	Eindampfrückstand	
		Menge in mg	Habitus, Bezeichnung, weitere Verarbeitung
1	Be	54	Amorph } Präp. XX, Amorph } zur Reduktion
2	„	7	
3	„	0	Aus Ae-Pn 19 mg rohes XVII; bzw. 5 mg Krist. Smp. 185–187°. ML (60 mg) zur Reduktion.
4	Be-Chf-(9:1)	14	
5	„	32	
6	„	21	
7	„	2	
8	Be-Chf-(7:3)	0	Präp. XIX (Gemisch). Aus Ae-Pn 25 mg Rohkrist. Smp. 170–180°.
9–11	„	0	
12	Be-Chf-(1:1)	19	
13	„	26	
14	„	28	
15	„	0	

Die Fr. 1–2 (61 mg amorphes Präparat XX) dienen zur Überführung in XXI (siehe unten).

Die Fr. 4–7 gaben aus Ae-Pn 19 mg rohes Carbinol XVII von Smp. 170–180°. Zweimaliges Umkristallisieren lieferte 5 mg farblose Nadeln von Smp. 185–187°. (IR.-Spektrum vgl. Fig. 6.) Die vereinigten ML (60 mg) dienen zur Überführung in XXI (siehe unten). Die Fr. 12–14 gaben nach 3tägigem Stehen in Ae-Pn 25 mg rohe Subst. B, Smp. 170–180°. Umkristallisieren aus Ae lieferte 15 mg farblose Prismen von Smp. 179–181°. Der ML von der Subst. B (48 mg) liess sich in Molekularkolben bei 0,02 Torr bis 180° nicht destillieren; er lieferte auch nach Kochen mit Zn-Amalgam in AcOH und HCl keine destillierbaren Anteile.

7-Äthyl-8-methyl-1,2-benzofluoren (XXI).

a) *Aus Mutterlaugenrückständen von XVII*: Die 60 mg ML aus Fr. 4–7, Tab. 3, wurden in Molekularkolben bei 0,2 Torr bis auf 145° (Badtemperatur) erwärmt. Das gelbliche, teilweise krist. Destillat (40 mg) wurde mit 5 g amalgamierter²⁴⁾ Zinkwolle in 50 ml AcOH und 10 ml konz. HCl 4 Std. gekocht. Aufarbeitung wie bei XVIII gab 30 mg farbloses, krist. Rohprodukt. Nach Reinigung wie bei XVIII mit konz. H_2SO_4 verblieben 26,5 mg. Sie wurden in Molekularkolben bei 0,02 Torr und 115–130° (Badtemperatur) sublimiert²²⁾ und das Sublimat (25 mg) an 1,1 g Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Pn, Pn-Pe sowie reinem Pe eluierten Anteile (17,5 mg) gaben aus Pn bei 0° , dann aus An-Me 14 mg analysenreinen Kohlenwasserstoff XXI in farblosen Blättchen, Smp. 154–155°. Die ML (3,5 mg) wurden mit b) zusammen verarbeitet. Die mit Pe-Be und reinem Be eluierten Anteile (4,5 mg) blieben amorph.

b) *Aus amorphem Präparat XX*: Die 61 mg amorphes Material (Fr. 1 u. 2 von Tab. 3) wurden wie bei a) reduziert. Das Rohprodukt (35 mg) lieferte nach Reinigung mit konz. H_2SO_4 32 mg Material. Destillation in Molekularkolben²²⁾ bei 0,02 Torr und 115–130° (Badtemperatur) gab 19 mg Destillat. Dieses wurde zusammen mit den 4,5 mg ML aus a) an 1,1 g Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Pn eluierten Anteile (22 mg) gaben aus Pn, dann

²⁴⁾ Wie bei XVIII beschrieben.

aus An-Me noch 13,4 mg analysenreinen Kohlenwasserstoff XXI in farblosen Blättchen, Smp. 154–155°. Zur Analyse wurde bei 0,02 Torr und 115–130° (Badtemperatur) sublimiert.

$C_{20}H_{18}$ (158,35) Ber. C 92,98 H 7,02% Gef. C 93,02 H 6,96%

Die Mischprobe mit 7-Isopropyl-1,2-benzofluoren vom Smp. 153–154° schmolz bei 120–140°. Hingegen gab die Mischprobe mit dem JACOBS'schen Kohlenwasserstoff keine Smp.-Erniedrigung und auch die IR.-Spektren waren gleich (vgl. Fig. 8). – UV.-Spektrum vgl. Fig. 2.

Die Mikroanalysen wurden unter der Leitung von Herrn E. THOMMEN im Mikrolabor unseres Instituts ausgeführt.

Zusammenfassung

Die Synthese von 7-Äthyl-1,2-benzofluoren (XVIII) und von 7-Äthyl-8-methyl-1,2-benzofluoren (XXI) wird beschrieben. Der letztgenannte Stoff XXI erwies sich als identisch mit dem Kohlenwasserstoff, den JACOBS und Mitarbeiter erstmals durch Dehydrierung von Jervin und Veratramin mit Selen erhalten hatten und der seither auch durch analoge Dehydrierung von zwei pflanzlichen N-freien Aglykonen aus der Familie der Asclepiadaceen (Drevo-genin A und Condurangenin) gewonnen worden war.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel

178. Stoffwechselprodukte von Actinomyceten

14. Mitteilung¹⁾

Actinomycin Z

von R. Bossi, R. Hütter, W. Keller-Schierlein, L. Neipp und H. Zähler

(22. VII. 58)

Von den bisher bekannt gewordenen Actinomycinen lassen sich alle, die ausreichend charakterisiert worden sind, einem der drei von BROCKMANN & GRÖNE^{2) 3)} definierten Typen, Actinomycin C, I und X, zuordnen^{4) 5)}. Über die Identität der Actinomycine A^{6) 7)} und B^{7) 8) 9)} mit Actinomycin X²⁾ und von Actinomycin D¹⁰⁾ mit Actinomycin I²⁾ haben wir bereits früher berichtet⁵⁾.

¹⁾ 13. Mitt.: Helv. **41**, 220 (1958).

²⁾ H. BROCKMANN & H. GRÖNE, Naturwissenschaften **41**, 65 (1954).

³⁾ H. BROCKMANN & H. GRÖNE, Chem. Ber. **87**, 1036 (1954).

⁴⁾ L. ETTLINGER, R. CORBAZ, W. KELLER-SCHIERLEIN & H. ZÄHNER, Giornale Microbiol. **2**, 91 (1956).

⁵⁾ R. CORBAZ, L. ETTLINGER, W. KELLER-SCHIERLEIN & H. ZÄHNER, Arch. Microbiol. **26**, 192 (1957).

⁶⁾ S. A. WAKSMAN & M. TISHLER, J. biol. Chemistry **142**, 519 (1942).

⁷⁾ G. G. ROUSSOS & L. C. VINING, J. chem. Soc. **1956**, 2469.

⁸⁾ H. LEHR & J. BERGER, Arch. Biochemistry Biophysics **23**, 503 (1949).

⁹⁾ C. E. DALGLIESH & A. R. TODD, Nature **164**, 830 (1949).

¹⁰⁾ R. A. MANAKER, F. J. GREGORY, L. C. VINING & S. A. WAKSMAN, Antibiotics Annual **1954/55**, 853.