

cis-Dihydroxy-4,5-cyclopentène-2-one-1 (XVI). Une solution de 192 mg de composé XVIII dans 10 ml d'eau est additionnée de 0,02 ml de CF_3COOH ; on agite durant 8 h à température ambiante. Après évaporation du solvant sous vide, on traite le résidu à deux reprises avec 20 ml d'éthanol absolu, puis avec 20 ml d'acétate d'éthyle et, finalement, avec 20 ml de chloroforme et évapore chaque fois le solvant. On obtient 141 mg de produit brut de F. 101–102°; après sublimation à 25°/0,1 Torr. F. 102°.

$\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_3$ Calc. C 52,63 H 5,30% Tr. C 52,73 H 5,45%

RMN. (CDCl_3): δ 4,19, 1 pr., *d*, $J_{4\beta,5\beta}$ 5,3, $\text{H}_\beta\text{-C}(5)$; δ 4,92, 1 pr., *dd*, $J_{4\beta,5\beta}$ 5,3, $J_{3,4\beta}$ 2,7, $\text{H}_\beta\text{-C}(4)$; δ 5,5, 2 pr., *s*, $\text{HO-C}(4)$ et $\text{HO-C}(5)$; δ 6,25, 1 pr., *d*, $J_{2,3}$ 6,3, $\text{H-C}(2)$; δ 7,75, 1 pr., *dd*, $J_{2,3}$ 6,3, $J_{3,4\beta}$ 2,7, $\text{H-C}(3)$.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] *Th. Posternak*, «The Cyclitols», p. 151, Editeur Hermann, Paris, 1965.
- [2] *F. G. Cocu & Th. Posternak*, *Helv.* 55, 2828 (1972).
- [3] *J. A. Zderic & D. C. Limon*, *J. Amer. chem. Soc.* 81, 4570 (1959).
- [4] *J. Schmidlin & A. Wettstein*, *Helv.* 46, 2799 (1963).
- [5] *H. M. Walborsky, R. H. Davis & D. R. Howton*, *J. Amer. chem. Soc.* 73, 2590 (1951).
- [6] *E. W. Garbisch, Jr.*, *J. org. Chemistry* 30, 2109 (1965).
- [7] *C. H. De Puy, B. W. Ponder & J. D. Fitzpatrick*, *J. org. Chemistry* 29, 3508 (1964).
- [8] *L. F. Fieser & S. Rajagopalan*, *J. Amer. chem. Soc.* 71, 3938 (1949).
- [9] *C. H. De Puy, C. E. Lyons & L. B. Rodewald*, *J. chem. Eng. Data* 11, 102 (1965).
- [10] *E. W. Garbisch, Jr.*, *J. Amer. chem. Soc.* 86, 5561 (1964).
- [11] *F. G. Cocu, G. Wolczunowicz, L. Bors & Th. Posternak*, *Helv.* 53, 739 (1970).
- [12] *J. Parrick & J. W. Rasburn*, *Canad. J. Chem.* 43, 3453 (1965).
- [13] *M. Avram & G. D. Mateescu*, «Spectroscopia in infrarosu, Aplicatu in chimia organica», p. 422, Editeur Tehnice, Bucarest (1966).
- [14] *C. A. Buehler*, *Chem. Rev.* 64, 7 (1964).
- [15] *H. Sterk*, *Mh. Chem.* 99, 2107 (1968).
- [16] *C. A. Buehler, L. A. Walker & P. Garcia*, *J. org. Chemistry* 26, 1410 (1961).
- [17] *N. K. Kocethov, A. F. Bovicov, B. A. Dimitriev, A. I. Usov, O. S. Cijov & B. N. Sibaeu*, «Himia Uglevodov», p. 301, Editeur Hirnia, Moscou (1967).
- [18] *D. Lenoir & R. Tschesche*, *Antimicrob. Agr. Chemother.* 1969, 144.

287. Benzo[a]spiro[2,5]octa-1,4-dien-3-on und Derivate I. Synthese von Benzo[a]spiro[2,5]octa-1,4-dien-3-on und seiner 4-Arylazo-Derivate¹⁾

5. Mitteilung über reaktionsmechanistische Untersuchungen an Reaktivfarbstoffen²⁾

von **P. Rys** und **R. Vogelsanger**

(4. IX. 72)

1. Einleitung und Problemstellung. – Im Rahmen unserer Untersuchungen über den Chemismus des Reaktivfärbens interessieren wir uns für Zusammenhänge zwischen der chemischen Struktur und den Applikationseigenschaften von Reaktivfarbstoffen. Nachdem der Beweis für das Zustandekommen einer homöopolaren Bindung zwischen Reaktivfarbstoff und Substrat erbracht [2] und die komplexe Hydro-

¹⁾ Auszug aus der Dissertation *R. Vogelsanger*, ETH Zürich, 1970.

²⁾ 4. Mitt. s. [1].

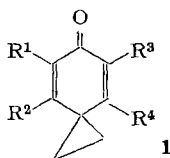
lysen- und Alkoholysenkinetik wichtiger Reaktivgruppen in einer Reihe von Arbeiten mit Hilfe vorgelagerter Säure/Basen- [3]–[5], Tautomerie- [5]–[7], Assoziations- [5] [6] [8] und Nebengleichgewichten von Zwischenstufen [5] [7] [9] interpretiert worden ist, steht heute die Entwicklung und Erforschung besonders selektiver Reaktivsysteme im Vordergrund des Interesses. Diese Systeme zeichnen sich während des Färbens durch eine besonders hohe Fixierungsquote aus, d.h. durch einen hohen Prozentsatz von kovalent an das Textilsubstrat gebundenem Farbstoff, bezogen auf den im Verlauf der Färbung sorbierten Farbstoffanteil. Eine hohe Fixierungsquote ist einer der zahlreichen Faktoren [10] [11], welche die Brauchbarkeit von Reaktivfarbstoffen für einen bestimmten Anwendungsbereich bestimmen. Eine notwendige, wenn auch in vielen Fällen nicht hinreichende Bedingung für hohe Fixierungsquoten ist eine ausgeprägte chemische Selektivität der Reaktivsysteme, welche sich darin manifestiert, dass die Farbstoffe mit den nukleophilen funktionellen Gruppen der Textilien viel rascher reagieren als mit dem Wasser und den Hydroxylionen des Färbekochens. Aufschluss über diese chemische Selektivität geben kinetische Untersuchungen, in denen das Textilsubstrat durch wasserlösliche Modellverbindungen (Zellulosefasern durch Polyalkohole sowie Wolle, Seide und Polyamide durch Aminosäuren) ersetzt und die Nukleophilie dieser Modellsubstanzen relativ zu jener von Wasser und Hydroxylion bestimmt wird.

Es schien uns interessant, zu untersuchen, ob und in welcher Weise durch *anchimere* Effekte zuerst einmal diese chemische Selektivität, dann aber auch die Fixierungsquote verbessert werden könnte. Diese Möglichkeit wurde bereits an nachbargruppenaktivierten Alkylhydrogensulfatresten geprüft.

Als Nachbargruppen wurden Substituenten mit den nukleophilen Heteroatomen Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff verwendet, wie z.B. Aryloxy- [12], Hydroxyl- [13], Alkylthio- [14] und tertiäre Aminogruppen [15] sowie Sulfonamid-Anionen [16]. Die aktivierende Wirkung dieser Gruppen ist recht unterschiedlich, jedoch vermögen alle mit Ausnahme der Aryloxy-Gruppe die Reaktionsfähigkeit des Äthylhydrogensulfatrestes so zu steigern, wie es für die praktische Verwendung als Reaktivkomponente in der Textilfärberei erforderlich ist. Die Aktivierung durch eine Sulfonamidgruppe führte sogar zu einem Reaktivsystem [17], welches neben dem Chlorhydrinrest [18] zu den technisch wichtigsten anchimer aktivierten Reaktivgruppen gehört.

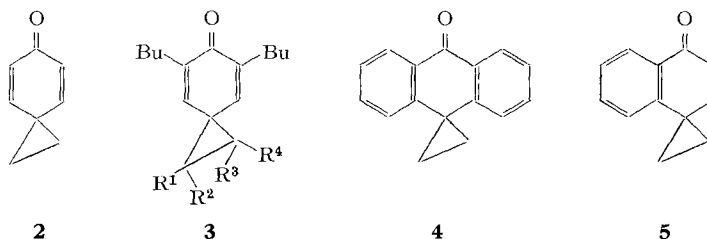
Es fällt aber auf, dass keine Reaktivgruppe beschrieben ist, deren Aktivierung mittels Aryl-Nachbargruppenbeteiligung erzielt wird.

2. Potentielle aryl-nachbargruppenaktivierte Reaktivgruppen. – Die Arbeiten von *Baird & Winstein* [19]–[21] über Nachbargruppenbeteiligung bei Ringschlussreaktionen vom Typ **10** → **5** haben uns angeregt, Verbindungen der allgemeinen Formel **1** zu synthetisieren und deren Verwendbarkeit als Reaktivfarbstoffe zu prüfen³⁾.



³⁾ Unsere Untersuchungen konzentrieren sich vorläufig nur auf Spirodienone, deren Kohlenstoffatom am Spiro-Brückenkopf einem Cyclopropanrest angehört, weil wir uns in einem anderen Zusammenhang für die Konjugation der *Walsh*-Orbitale des Cyclopropanes mit den π -Orbitalen des Cyclohexadienonrestes interessieren [22].

Aufgrund der kinetischen Untersuchungen [20] über die Alkohololyse der Spiroverbindungen **2** war anzunehmen, dass diese sich als Reaktivgruppe wahrscheinlich



Bu = *t*-Butyl

R = Wasserstoff, Halogen, Alkyl

nicht eignen würde, da ihre Reaktivität zu gross und ihre Selektivität dementsprechend zu klein wäre. *Koser & Pirkle* [23] konnten allerdings zeigen, dass die Einführung von Alkylsubstituenten in *o*-Stellung zur Ketogruppe in **2** mit einer wesentlichen Stabilitätserhöhung verbunden ist (z. B. **3**).

Eine zu grosse Stabilität gegenüber einem nukleophilen Angriff funktioneller Gruppen der Textilfaser besitzen andererseits die von *Mustafa & Hilmy* [24] synthetisierten Derivate des Dibenzo[*a,d*]spiro[2,5]octa-1,4-dien-3-on (**4**). Ein Vergleich der Stabilitäten von **2** und **4** liess erwarten, dass die bis anhin unbekannte Verbindung **5** die für unser Problem gewünschte Reaktivität besitzen könnte.

3. Synthesen und Diskussion. – *Benzo[*a*]spiro[2,5]octa-1,4-dien-3-on* (**5**). Die Darstellung von **5** wurde in Anlehnung an die Synthese des Spirodienons **2** nach *Baird & Winstein* [21] gemäss dem Schema 1 durchgeführt.

Schwierigkeiten bereitete die Überführung von **8** in das entsprechende Naphtholderivat. Von den herkömmlichen Ätherspaltungsreagenzien [27] führten Aluminiumchlorid [28] [29], Aluminiumbromid [30], Pyridinhydrochlorid [31] sowie die meisten Halogenwasserstoffsäuren [32] wegen der notwendigen hohen Reaktionstemperaturen zu Polymeren.

Interessante Resultate lieferte dagegen die neuere, sehr milde Methode zur Spaltung stabiler, aliphatischer Äther von *Karger & Mazur* [33], bei welcher gemischte Anhydride von Carbon- und Sulfonsäuren als Ätherspaltungsreagenzien verwendet werden. Der aromatisch-aliphatische Äther **8** konnte mittels dieser Methode bei 70° zwar in quantitativer Ausbeute gespalten werden, jedoch nur unter gleichzeitiger elektrophiler Substitution am aromatischen Kern.

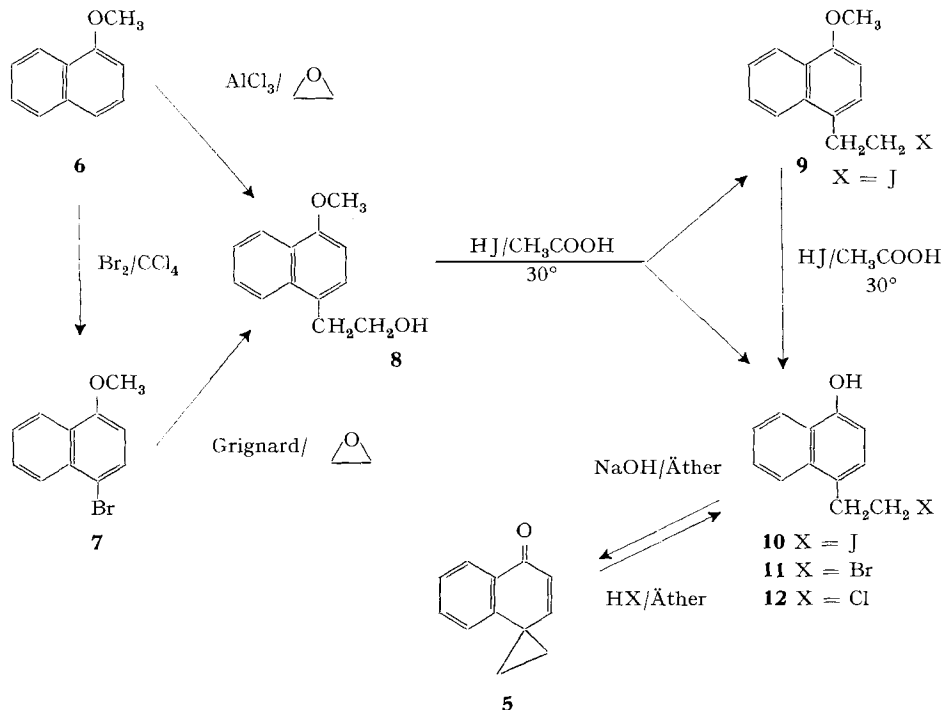
Die einzigen befriedigenden Resultate für unseren Syntheseweg lieferte die Ätherspaltung mittels Jodwasserstoff in Eisessig [34], bei welcher **10** in 85proz. Ausbeute erhalten wurde.

Wird Brom- oder Chlorwasserstoff durch eine ätherische Lösung der Spiroverbindung **5** geleitet, so bilden sich quantitativ die Verbindungen **11** bzw. **12**.

Die Spiroverbindung **5** (Smp. 98°) lässt sich mit Äther aus einer wässrigen alkalischen Lösung des Naphthols **10** extrahieren. **5** ist wie erwartet gegenüber hydrolytischer Spaltung wesentlich stabiler⁴⁾ als das Spirodienon **2**, so dass die Isolierung

⁴⁾ Die Stabilität gegen Hydrolyse ist bei pH 11–13 am grössten. Die Kinetik der Hydrolyse und Alkohololyse wird zurzeit von uns gemessen.

Schema 1



keinerlei Mühe bereitet. Die Struktur der bisher unbekanntenen Verbindung 5 dürfte aufgrund der Instrumental- und Mikroanalyse gesichert sein.

Das NMR.-Spektrum von 5 in Deuteriochloroform (Fig. 1) weicht, mit Ausnahme der Signale der aromatischen Protonen, nur unwesentlich von jenem der bekannten

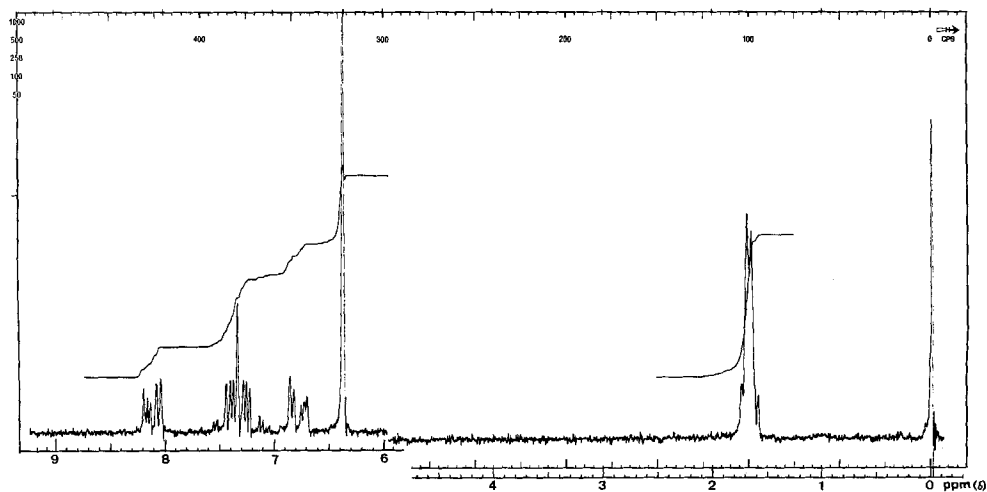


Fig. 1. ^1H -NMR.-Spektrum von Benzo[a]spiro[2,5]octa-1,4-dien-3-on (5) in CDCl_3

Verbindung **2** [19] ab. In beiden Fällen erscheinen die Signale der Protonen in Stellung 4 und 5 wider Erwarten als Singulett, in Verbindung **5** bei 6,48 ppm.

Die Cyclopropylprotonen sind im Falle der Verbindung **5** in ein Multiplett bei 1,71 ppm aufgespalten, während sie in Verbindung **2** als Singulett bei 1,69 ppm erscheinen. Dieser Unterschied dürfte durch die Anwesenheit des aromatischen Rings in **5** begründet sein, der die chemische Äquivalenz der Cyclopropylprotonen aufhebt (Fig. 2).

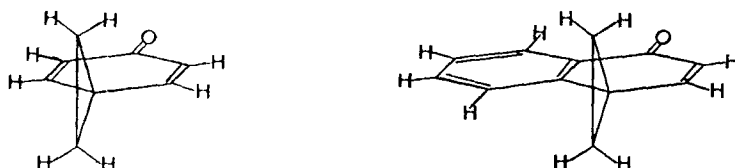
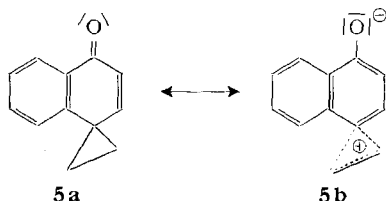


Fig. 2. *Perspektive Skizzen der Spirodienone 2 und 5*

In Deuteriomethanol hingegen erscheinen die Cyclopropylprotonen als Singulett bei 1,82 ppm, während jetzt die Protonen in 4- und 5-Stellung ein Quartett ($J_{4,5} = 9$ Hz) bei 6,59 ppm zeigen.

Wie wir an anderer Stelle [22] bereits eingehender diskutiert haben, müssen die chemischen Verschiebungen der Cyclopropylprotonen in **5**, welche im Vergleich zu jenen in gesättigten Spiranen um ca. 1 ppm bei tieferem Feld absorbieren, durch eine Beteiligung aromatischer Grenzstrukturen (symbolisiert durch **5b**) am Grundzustand interpretiert werden.

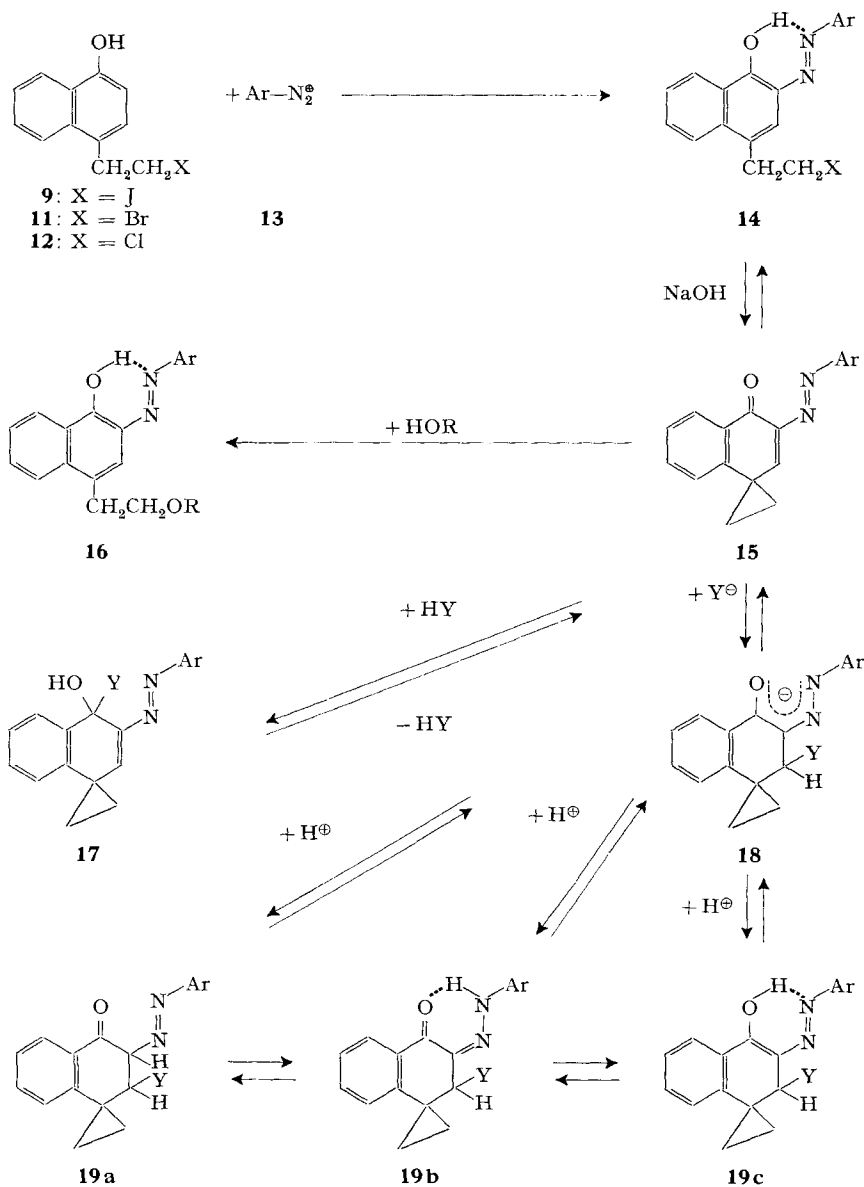
Im IR.-Spektralbereich sind die $-\text{CH}_2-$ Streckschwingungen bei 3050 cm^{-1} und die Absorptionsbanden des α - β -ungesättigten Carbonylsystems bei 1660 cm^{-1} und 1620 cm^{-1} klar zu erkennen.



*4-Arylazo-benzo[*a*]spiro[2,5]octa-1,4-dien-3-on (15)*. Die Synthese der Verbindung **15** und seiner Additionsverbindungen ist im Schema 2 zusammengefasst. *o*-Hydroxyazofarbstoffe der allgemeinen Struktur **14** entstehen durch Kupplung diazotierter aromatischer Amine auf Verbindungen wie **9**, **11** oder **12** in äthanolischer Lösung. Um die Entstehung von **5** aus **9**, **11** oder **12** vor der Kupplung möglichst zu verhindern, muss in neutraler Lösung gearbeitet werden. Für die Darstellung wasserlöslicher Azofarbstoffe wurden Naphthylaminsulfonsäuren (z. B. 2-Naphthylamin-3,6,8-trisulfonsäure (**20**)), für die Synthese wasserunlöslicher Verbindungen *p*-Nitro- (**21**) und *p*-Methoxy-anilin (**22**) diazotiert und mit **9**, **11** und **12** gekuppelt. Die Hydrolyse bzw. Alkoholyse **14** \rightarrow **16** ist von signifikanten Farbänderungen begleitet und kann deshalb spektrophotometrisch verfolgt werden. So durchläuft die längstwellige Absorptionsbande im Elektronenspektrum des Azofarbstoffes **14**, welcher durch Kupplung des

diazotierten Amins **20** mit **9** hergestellt wurde, in wässriger alkalischer Lösung (pH = 10-12) die Sequenz: **14** ($\lambda_{\max} = 540$ nm) \rightarrow **15** + **18** ($\lambda_{\max} = 431$ nm) \rightarrow **16** ($\lambda_{\max} = 540$ nm). Wenn auch wegen ihrer geringen Stabilität keines dieser intermediär auftretenden, sulfonierten gelben Zwischenprodukte isoliert werden konnte, so lässt doch die NMR.-spektroskopische Verfolgung der Hydrolyse in Deuteriumoxid auf die Existenz des Gleichgewichtes **15** \rightleftharpoons **18** schliessen: Die zwei Triplets der

Schema 2



Methylenprotonen von **14** ($X = J$) bei 2,8 und 3,3 ppm gehen vorübergehend in drei breite Signale im Bereich von 0 bis 2 ppm über, um dann wieder bei 3,2 bzw. 3,9 ppm als Methylenprotonen des hydrolysierten Produktes **16** ($R = D$) zu erscheinen. Der Umstand, dass das Anlagerungsprodukt ein asymmetrisches C-Atom besitzt (Fig. 3) und dass sich an diesem Gleichgewicht nicht nur das Lösungsmittel ($Y = OD$), sondern auch die in der Vorstufe (**14** \rightarrow **15**) abgespaltene Gruppe X als Y beteiligen kann, macht eine genaue Zuordnung der intermediär auftretenden NMR.-Signale sehr schwierig. Immerhin konnte durch eine thermische Verschiebung der Wassersignale das Proton H_y bei 4,9 ppm nachgewiesen werden (Fig. 4).

Ein weiterer Hinweis für das vorübergehende Auftreten der Verbindungen **18** und **19** bei der Hydrolyse und Alkoholyse wasserlöslicher Farbstoffe der Struktur **14**

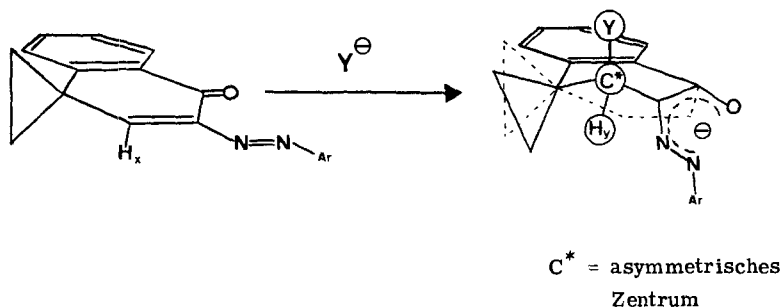
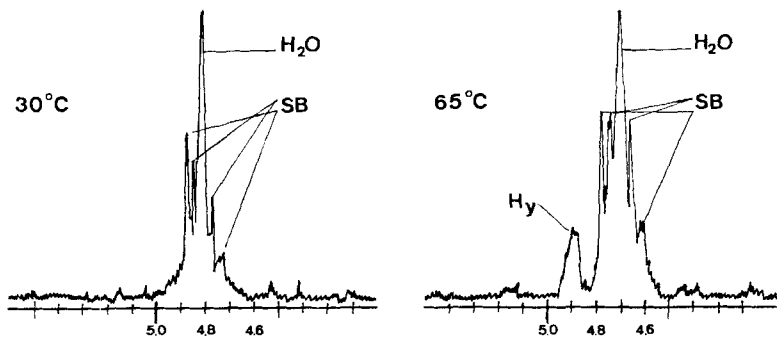


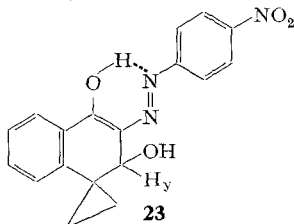
Fig. 3. Anlagerungsgleichgewicht **15** \rightleftharpoons **18**.



SB = "Spinning Sidebands"

Fig. 4. Thermische Verschiebung der Wassersignale im 1H -NMR.-Spektrum von **18** in $D_2O/NaOD$

ist die Isolierung der Verbindung **23** bei der Hydrolyse des wasserunlöslichen Azofarbstoffes **14** ($Ar = 4$ -Nitrophenyl).



Im NMR.-Spektrum der Verbindung **23** (Fig. 5) erkennt man das Proton H_Y als schmales Multipllett bei 4,2 ppm, welches nach D_2O -Austausch des α -Hydroxylprotons bei 2,6 ppm in ein scharfes Singulett übergeht.

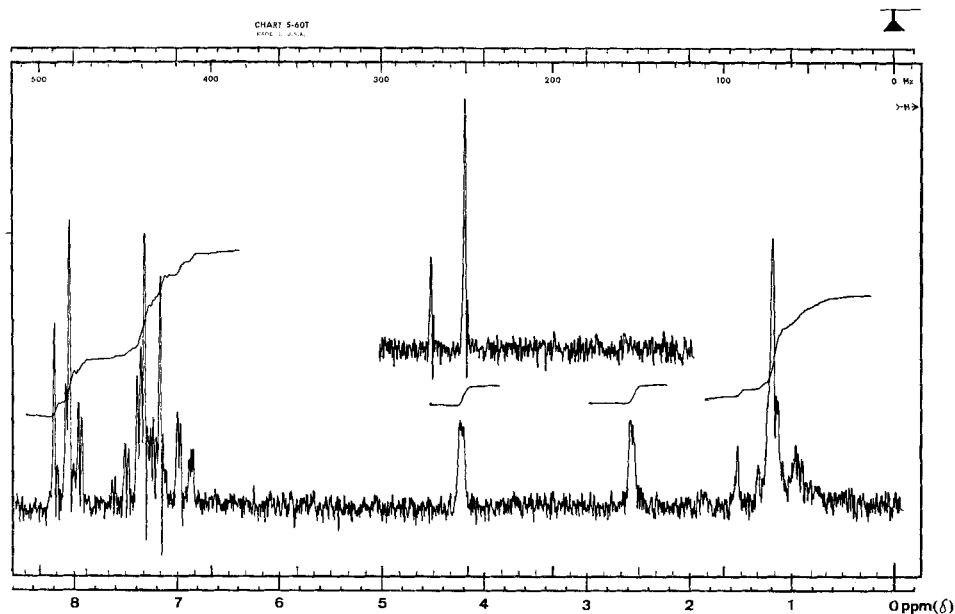


Fig. 5. 1H -NMR.-Spektrum von **23** in $CDCl_3$ und $CDCl_3/D_2O$

4. Färberische Eigenschaften. – Orientierende Färbeversuche mit einigen Verbindungen der allgemeinen Strukturformel **14** zeigen, dass Arylazo-spirodienone faserreaktiv sind.

Einen endgültigen Aufschluss über ihre Eignung als reaktives System in Reaktivfarbstoffen müssen weitere Versuche erbringen, in denen die Fixierungsquote nicht nur durch eine gezielte Variation der Reaktivität des Spirodienons, sondern auch durch eine geschickte Wahl des chromophoren Teils und seiner Verknüpfung zur Reaktivgruppe optimiert werden soll. Ein Einbau der Reaktivgruppe in das chromophore System des Farbstoffes wird dabei zu vermeiden sein, um Farbumschläge, wie sie bei unseren Verbindungen der Struktur **14** auftreten, in der Färbepaxis zu vermeiden. Solche Farbumschläge erlauben es uns jedoch, die Reaktionen einfach spektrophotometrisch zu verfolgen, was im Hinblick auf die Aufklärung des Reaktionsmechanismus von grossem Wert ist.

Eine interessante, neuartige Möglichkeit, die Affinität des Reaktivfarbstoffes zur Textilfaser nur *vorübergehend* zu erhöhen und durch entsprechende Färbebad-Zusätze gezielt zu kontrollieren, bietet sich uns im Seitengleichgewicht **15** \rightleftharpoons **18** an, wobei Y^\ominus eine funktionelle Gruppe der Textilfaser oder ein Hydroxylion des Färbebades sein kann.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Smp. wurden auf einem *Tottoli*-Schmelzpunktapparat bestimmt und sind unkorrigiert. Die Elementaranalysen stammen aus dem Mikrolaboratorium unseres Institutes. Beschreibung der spektroskopischen Daten: UV./VIS.-Spektren (*Beckman* DB und DB-G Spektrometer): Lösungsmittel, λ_{max} in nm (Extinktion ϵ). IR.-Spektren (*Beckman* IR.-5 Spektrometer):

Wellenzahl in cm^{-1} , Intensität $s = \text{stark}$, $m = \text{mittel}$, $w = \text{schwach}$. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (*Varian* A-60 und HA-100 Spektrometer): Frequenz, Lösungsmittel, δ -Wert in ppm (Tetramethylsilan als Standard = 0 ppm)/Multiplizität $s = \text{Singulett}$, $d = \text{Dublett}$, $t = \text{Triplet}$, $q = \text{Quartett}$, $m = \text{nicht interpretierbares Multipllett}$ (Kopplungskonstanten in Hz), $Pr = \text{Protonenzahl}$. – Massenspektren (RMU/6A bzw. 6D-*Hitachi* Spektrograph, 70eV Ionisationsenergie): m/e (Intensität in % des Basispekts).

1-Methoxy-4-bromnaphthalin (**7**) [25, 26]. 400 g (2,51 Mol) 1-Methoxynaphthalin (**6**) in 750 ml CCl_4 gelöst, auf 0° abgekühlt, langsam 410 g (2,6 Mol) Brom in 250 ml CCl_4 bei $0\text{--}5^\circ$ zugetropft und nach Entgasung des entstandenen HBr mit NaHSO_3 -Lösung ausgeschüttelt. Organische Phase abgetrennt, mit 5proz. KOH und dann mit H_2O gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Nach Destillation unter Hochvakuum 506 g reines Produkt (Ausbeute 87%).

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrO}$ (237,0) Ber. C 55,72 H 3,83 Br 33,71 Gef. C 55,46 H 3,73 Br 33,85

1-Methoxy-4-(2'-hydroxyäthyl)naphthalin (**8**). 238,5 g (1 Mol) 1-Methoxy-4-bromnaphthalin (**7**) wurden in 200 ml abs. Äther gelöst und in einem 3 l Fünfhalskolben vorgelegt. Hierauf wurden 31 g mit abs. Äther gewaschene, während 24 Std. am Hochvakuum getrocknete und in einem verschlossenen Kolben mit 200 mg Jod über einer Flamme erwärmte Mg-Späne dazugegeben. Aus einem *Hershberg*-Tropftrichter wird nun während 20 Std. ein Gemisch von 38 g Äthylenbromid, 50 ml Diäthyläther, 150 ml Benzol und 10 ml frisch dest. CH_3J langsam zugetropft, wobei die Badtemperatur anfangs 55° , nach 5 Std. bis zum Schluss der Zugabe 75° betragen soll. Nach Beendigung der Zugabe wurde auf 0° abgekühlt, 53 g Äthylenoxid in 250 ml, auf -50° gekühlten, abs. Äther gegeben und diese Lösung unter intensivem Rühren so zum *Grignard*reagens getropft, dass die Temp. um 0° blieb, wobei ein gelber Niederschlag entstand. Darauf wurde 1 Std. am Rückfluss gekocht. Unter starkem Kühlen wurden dann 150 ml konz. H_2SO_4 in 1 l Eis/Wasser langsam zugegeben. Der Niederschlag löste sich auf, die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase mit Äther ausgezogen, die vereinigten organischen Phasen mit 5proz. KOH sowie mit H_2O gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Eindampfen wurde das rückständige, grün fluoreszierende Öl unter Hochvakuum destilliert ($100\text{--}125^\circ/0,05$ Torr). 131 g kristallines Rohprodukt ergab nach 2maligem Umkristallisieren aus CHCl_3 /Ligroin 116 g reines Produkt (Ausbeute 57%).

Alternativsynthese von 8. In einem 1 l Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflusskühler mit CaCl_2 -Rohr wurden zu 60 ml Lösungsmittel (1,2-Dichloräthan oder Benzol) und 17 g gepulvertem AlCl_3 unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser zunächst 10 g (0,063 Mol) 1-Methoxynaphthalin (**6**) getropft, dann eine Lösung, aus 640 ml Lösungsmittel (1,2-Dichloräthan oder Benzol) und 5,4 g (0,12 Mol) Äthylenoxid so gefügt, dass die Innentemperatur stets bei ca. 20° bleibt. Nach beendeter Zugabe wurde auf ein Gemisch aus 1 kg Eis und 100 ml konz. HCl gegossen, die organische Phase abgetrennt, mit H_2O gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Ausbeute 30%. Smp. 87° . – IR. (CHCl_3): 3600 m , 3400 m , 3030 w , 2900 s , 1600 s , 1500 w , 1460 s , 1395 s . – NMR. (60 MHz; CDCl_3): $\delta = 8,4/m$, 1 Pr; 8,0/ m , 1 Pr; 7,6/ m , 2 Pr; 7,3/ d ($J = 8$), 1 Pr; 6,7/ d ($J = 8$), 1 Pr; 3,9/ s , 1 Pr; 3,9/ t ($J = 7$), 2 Pr; 3,2/ t ($J = 7$), 2 Pr; 2,2/ s , 3 Pr.

4-(2'-Jodäthyl)-1-naphthol (**10**)³⁾ (und *4-(2'-Jodäthyl)-1-methoxynaphthalin* (**9**) als Nebenprodukt). Zu einer Lösung von 100 g (0,5 Mol) 1-Methoxy-4-(2'-hydroxyäthyl)naphthalin (**8**) in 3 l Eisessig wurden 400 ml frisch destillierte 57proz. HJ gefügt und die Lösung bis zum Sdp. erhitzt (110°); dabei entweicht ein Gemisch von $\text{CH}_3\text{J}/\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{COOH}$. Nach 2 Std. wurde die heisse Reaktionslösung filtriert und mit 10 g NaHSO_3 in 2 l H_2O versetzt, wobei 155 g Substanzgemisch (Zusammensetzung: **10**:**9** = 7:1) ausfiel. Durch Umkristallisieren aus Benzol/ CCl_4 konnten 127 g reine Verbindung **10** erhalten werden (Ausbeute 85%). Smp. 99° . – IR. (CHCl_3): 3600 m , 3300 m , 3000 w , 1600 s , 1500 w , 1390 m , 1360 w , 1320 w . – NMR. (60 MHz; CDCl_3): $\delta = 8,2/m$, 1 Pr; 7,9/ m , 1 Pr; 7,5/ m , 2 Pr; 7,2/ d ($J = 8$), 1 Pr; 6,7/ d ($J = 8$), 1 Pr; 5,3/ s , 1 Pr; 3,5/ m , 4 Pr. – MS.: 298 (38) (M^+); 172 (27); 171 (100); 170 (47); 169 (29); 157 (34); 153 (21); 142 (26); 141 (34); 128 (35); 127 (21); 63 (20).

*Benzo[*a*]spiro[2,5]octa-1,4-dien-3-on* (**5**). 10 g (0,034 Mol) 4-(2'-Jodäthyl)-1-naphthol (**10**) wurden in 250 ml abs. Äther gelöst und mit 250 ml 2*N* NaOH geschüttelt (15 Min.). Die Ätherphase

³⁾ Vorsicht: Substanz stark hautätzend!

wurde abgetrennt, über $MgSO_4$ getrocknet, der Äther abdestilliert und das Rohprodukt aus Äther/Ligroin umkristallisiert. Ausbeute 90%. – Smp. 97–98°. – IR. (CCl_4): 3250 w, 3050 w, 1660 s, 1620 m, 1500 m, 1310 s. – UV./VIS. (CH_3OH): 310 (8800); 258 (17000); 224 (14400). – NMR. (60 MHz; $CDCl_3$): vgl. Fig. 1; (60 MHz; CD_3OD): $\delta = 7,0-8,0/m$, 4 Pr; 6,6/q ($J = 9$), 2 Pr; 1,82/s, 4 Pr. – MS.: 171 (66); 170 (100) (M^+); 153 (22); 143 (25); 142 (39); 141 (97); 139 (51); 116 (32); 115 (39); 114 (26); 113 (26); 89 (38); 72 (29); 70 (39); 63 (71).

$C_{12}H_{10}O$ (170,0) Ber. C 84,68 H 5,92 Gef. C 84,65 H 5,93

4-(2'-Bromäthyl)-1-naphthol (**11**) und 4-(2'-Chloräthyl)-1-naphthol (**12**). Durch eine Lösung von 10 g (0,059 Mol) Benzo[a]spiro[2,5]octa-1,4-dien-3-on (**5**) in 200 ml Äther wurden unter Kühlung auf 0° HBr- oder HCl-Gas geleitet. Nach beendeter Reaktion wurde die Ätherphase mit H_2O gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Zusatz von Ligroin kristallisierte das entsprechende Rohprodukt aus. Ausbeute 95%. **11**: Smp. 98°; **12**: Smp. 97°.

Beispiel für die Herstellung wasserlöslicher Azofarbstoffe der Struktur **14**. 5,6 g (0,02 Mol) 2-Naphthylamin-3,6,8-trisulfonsäure (76proz. Dinatriumsalz) wurden in 10 ml konz. HCl und 200 ml H_2O gelöst, bei 0° mit 20 ml 1N $NaNO_2$ -Lösung (0,02 Mol) diazotiert und mit einer Lösung von 5,96 g (0,02 Mol) 4-(2'-Jodäthyl)-1-naphthol (**10**) 400 ml CH_3OH unter gleichzeitiger Neutralisierung mit 5proz. Natronlauge auf pH 6 bis 8 gekuppelt. Der entstandene Farbstoff wurde ausgesalzt. Titantiter 98%. – UV./VIS. (H_2O): bei pH 7: 518 (27000); bei pH 11: 540 (26000).

Beispiel für die Herstellung wasserunlöslicher Azofarbstoffe der Struktur **14**. 1,4 g (0,01 Mol) *p*-Nitroanilin wurden in 200 ml C_2H_5OH in Gegenwart von 35 ml konz. HCl mit 10 ml wässriger 1N $NaNO_2$ -Lösung (0,01 Mol) diazotiert. Die Diazoniumlösung wurde in eine Lösung von 3 g (0,01 Mol) 4-(2'-Jodäthyl)-1-naphthol (**10**) in 100 ml C_2H_5OH gegeben und mit 5proz. Natronlauge neutralisiert. Der während der Reaktion ausgefallene Farbstoff wurde abfiltriert und aus CH_3COCH_3/H_2O umkristallisiert. Titantiter 93%. – UV./VIS. (Dioxan): bei pH 7: 502 (31000).

Additionsverbindung **23**. Die Lösung von 2 g (4,5 mMol) 2-(*p*-Nitrophenylazo)-4-(2'-jodäthyl)-1-naphthol in 150 ml 0,5N NaOH wurde mit 600 ml Äther überschichtet und 24 Std. bei 32° gut gerührt. Dann wurde die wässrige Phase abgetrennt, mit HCl neutralisiert und mit Äther extrahiert. Die ätherische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet, eingedampft, auf Dickschichtplatten (Fertigplatten Merck: Kieselgel F 254) aufgebracht und mit einem Laufmittel: $CCl_4/Benzol/Essigester$ 5:5:3 entwickelt. Die einzige vorhandene gelbe Reaktionszone wurde mit $CHCl_3$ extrahiert und das Produkt aus $CHCl_3/CCl_4$ 1:9 umkristallisiert. 15proz. Umsatz. – Smp. 179°. – NMR. (60 MHz; $CDCl_3$ und $CDCl_3/D_2O$): vgl. Fig. 5. – MS.: 337 (100) (M^+); 319 (54) (M^+-H_2O).

Färbung auf Baumwolle. In eine Lösung, die 0,6 g Farbstoff der Struktur **14** in 500 ml H_2O gelöst enthält, wurden 20 g Baumwollgewebe eingetragen. Die Flotte wurde dann mit verd. NaOH max. auf pH 11,5 gestellt. Nach 15 Min. wurden 50 g NaCl zugegeben und unter Erwärmen der Flotte auf 50° gelöst. Die Färbelösung wurde 1 Std. bei 50° gehalten. Die erhaltene Färbung zeichnete sich durch gute Waschechtheit aus.

Färbung auf Wolle. Eine Lösung, die 0,6 g eines Farbstoffes der Struktur **14** in 500 ml H_2O gelöst enthielt, wurde mit verd. NaOH zunächst auf pH 12 und nach 90 Min. mit Eisessig auf pH = 8 gestellt. Darauf wurden 20 g Wollgewebe eingetragen und durch weitere Zugabe von Eisessig auf pH 4–5 eingestellt. Nun wurden 50 g NaCl zugegeben und 30 Min. auf 30° erwärmt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. Rys & H. Zollinger, *Helv.* **49**, 1406 (1966).
- [2] B. Krazer & H. Zollinger, *Helv.* **43**, 1513 (1960); O. A. Stamm, H. Zollinger, H. Zähler & E. Gämman, *Helv.* **44**, 1123 (1961); R. Ch. Senn, O. A. Stamm & H. Zollinger, *Melliand Textilber.* **44**, 261 (1963); O. A. Stamm, *Helv.* **46**, 3008, 3019 (1963).
- [3] H. Ackermann & P. Dussy, *Melliand Textilber.* **42**, 1167 (1961); *Helv.* **45**, 1683 (1962); S. Horrobin, *J. chem. Soc.* **1963**, 4130.
- [4] J. R. Aspland, A. Johnson & R. H. Peters, *J. Soc. Dyers Colourists* **78**, 453 (1962); J. R. Aspland & A. Johnson, *ibid.* **81**, 425 477, (1965).
- [5] P. Rys, *Textilveredlung* **2**, 95 (1967).
- [6] P. Rys & H. Zollinger, *Helv.* **49**, 749 (1966).
- [7] P. Rys & H. Zollinger, *Helv.* **49**, 761 (1966).

- [8] *A. Datyner, P. Rys & H. Zollinger, Helv. 49, 755 (1966).*
[9] *P. Rys, A. Schmitz & H. Zollinger, Helv. 54, 163 (1971).*
[10] *E. Siegel, Chimia 22, 100 (1968).*
[11] *P. Rys & H. Zollinger, Leitfaden der Farbstoffchemie, Verlag Chemie, Weinheim 1970.*
[12] USP. 2741 532.
[13] Bg. P. 596945, 585006.
[14] Bg. P. 573466.
[15] DBP. 1108176.
[16] Bg. P. 560033, 565997.
[17] *K. G. Kleb, Angew. Chem. 76, 423 (1964); Bg. P. 569439.*
[18] Fp. 1212297, 1212298.
[19] *R. Baird & S. Winstein, J. Amer. chem. Soc. 74, 756 (1957); 84, 788 (1962).*
[20] *R. Baird & S. Winstein, J. Amer. chem. Soc. 85, 567 (1963).*
[21] *R. Baird & S. Winstein, J. Amer. chem. Soc. 79, 4238 (1957).*
[22] *P. Rys, P. Škrabal & H. Zollinger, Tetrahedron Letters 21, 1797 (1971).*
[23] *G. F. Koser & W. H. Pirkle, J. org. Chemistry 32, 1992 (1967).*
[24] *A. Mustafa & M. K. Hilmy, J. chem. Soc. 1952, 1434.*
[25] *R. Adams & C. S. Marvel, Organic Syntheses, Coll. Vol. 7, 128 (1956).*
[26] *E. Fourneau, Ber. deutsch. chem. Ges. 43, 455 (1928).*
[27] *R. L. Burwell, Chem. Rev. 54, 615 (1954).*
[28] *C. Hartmann & L. Gattermann, Ber. deutsch. chem. Ges. 25, 3531 (1892).*
[29] *H. Hopff & K. Koulén, Ber. deutsch. chem. Ges. 85, 897 (1952).*
[30] *P. Pfeiffer & E. Haack, Liebigs Ann. Chem. 460, 156 (1927).*
[31] *V. Prey, Ber. deutsch. chem. Ges. 74, 1219 (1941).*
[32] *A. Roedig in: Houben-Weyl; Methoden der org. Chemie, G. Thieme Verlag Stuttgart, 1960, V/4, 418.*
[33] *M. H. Karger & Y. Mazur, J. Amer. chem. Soc. 90, 3878 (1968).*
[34] Organikum; VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1965, S. 180.

288. The Use of Intermediates with Preformed Disulfide Bridge for the Synthesis of Oxytocin and Deamino-oxytocin

by **M. Mühlemann**¹⁾, **M. I. Titov**²⁾, **R. Schwyzer** and **J. Rudinger**

Institute of Molecular Biology and Biophysics, Swiss Federal Institute of Technology, CH-8049 Zürich

(12 IX 72)

Summary. The disulfide-bridged hexapeptides **6a** and **6b** have been prepared from benzyl-protected intermediates. Coupling of **6a** and **6b** with prolyl-leucyl-glycine amide afforded deamino-oxytocin (**7a**) and the protected oxytocin derivative **7b**, respectively; the latter was converted to oxytocin (**7c**) by removal of the Boc protecting group.

All syntheses of the neurohypophysial hormones, and their analogues of similar chain length, which have been reported to date, have involved the preparation of nonapeptide intermediates containing S-protected cysteine residues, the protecting groups being removed and the disulfide bridge formed in the last stage of the synthesis.

1) Taken in part from the Doctoral Dissertation to be submitted by *M. Mühlemann*.

2) Permanent address: Chemical Faculty, *A. A. Zhdanov* State University, Leningrad, USSR.