

## Zur Kenntnis der Seeigel-Farbstoffe.

I. Über eine neue Synthese des 2-Äthyl-3,5,8-trioxy-naphthochinons-(1,4).

Von

O. Brunner und E. Singule.

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 2. Mai 1946. Vorgelegt in der Sitzung am 27. Juni 1946.)

Seit durch die gemeinsamen Untersuchungen von *M. Hartmann*, *O. Schartau*, *R. Kuhn* und *K. Wallenfels*<sup>1</sup> die physiologische Bedeutung des Echinochroms A für die Befruchtungsvorgänge am Seeigeli näher erkannt wurde, haben die verschiedenen Farbstoffe der einzelnen Seeigelarten für den Biochemiker wesentlich an Interesse gewonnen. Trotzdem ist es bisher nur in wenigen Fällen gelungen, einen vollständigen Einblick in die Konstitution dieser Farbstoffe zu erhalten; so konnte zwar für das aus den *Eiern* von *Arbacia pustulosa* isolierte *Echinochrom A* die Konstitution eines 2-Äthyl-3,5,6,7,8-pentaoxy-naphthochinons-(1,4)<sup>2</sup> und für das aus den *Stacheln* des gleichen Seeigels gewonnene *Spinon A* und *Spinochrom A* die eines 2-Acetyl-3,5,6,7,8-pentaoxy-naphthochinons-(1,4) bzw. des zugehörigen *Carbinols*<sup>3</sup> sichergestellt werden, die Mehrzahl der von einer Reihe von Forschern aus verschiedenen Seeigelarten isolierten Farbstoffe harrt jedoch noch der näheren Aufklärung. Daß es sich hierbei — zumindest zum Teile — um den drei genannten Farbstoffen sehr nahestehende Verbindungen handeln dürfte, die sich von den ersteren nur durch einen Mindergehalt an Hydroxylgruppen oder durch eine verschiedene Konfiguration der Seitenkette unterscheiden,

<sup>1</sup> Naturwiss. 27, 433 (1939); 28, 144 (1940). — *M. Hartmann* und *O. Schartau*, Biol. Zbl. 59, 571 (1939). — *M. Hartmann*, *O. Schartau* und *K. Wallenfels*, Biol. Zbl. 60, 398 (1940). — *M. Hartmann*, Naturwiss. 28, 807 (1940).

<sup>2</sup> *R. Kuhn* und *K. Wallenfels*, Ber. dtsh. chem. Ges. 72, 1407 (1939); 73, 458 (1940).

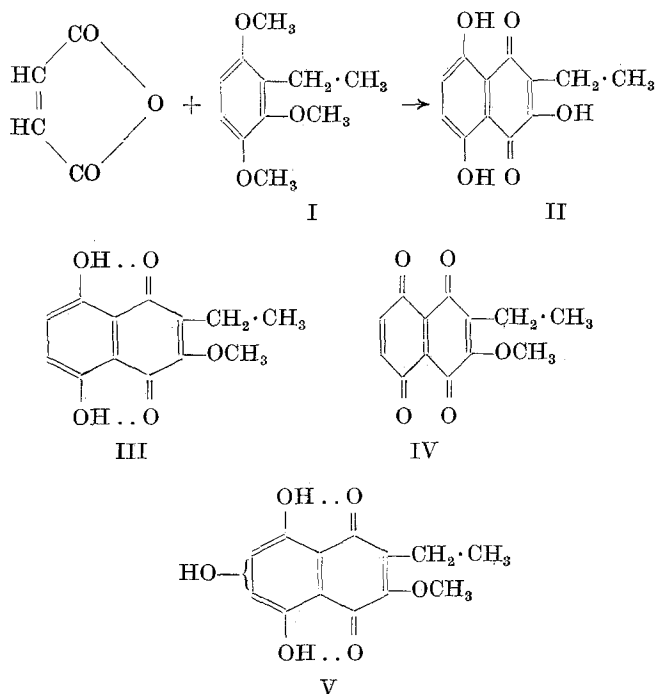
<sup>3</sup> *R. Kuhn* und *K. Wallenfels*, Ber. dtsh. chem. Ges. 74, 1594 (1941).

wird durch den Befund von *L. Musajo* und *M. Minchilli*<sup>4</sup> nahegelegt, die einen aus den Stacheln von *Paracentrotus lividus* isolierten Farbstoff als *2-Acetyl-tetraoxy-naphthochinon-(1,4)* ansprechen konnten.

Die nachstehende Arbeit soll nun zur Klärung dieser Fragen dadurch beitragen, daß sie einen Weg zur Synthese von Farbstoffen vom Typus des Echinochroms aufzeigt, der in weiterer Folge dann den Aufbau solcher Verbindungen auch mit asymmetrischer Verteilung der Hydroxylgruppen ermöglicht.

Für den synthetischen Aufbau von Farbstoffen vom Echinochromtypus sind in der Literatur bisher zwei prinzipielle Wege beschrieben:

*K. Wallenfels*<sup>5</sup> kondensierte das aus 2,3,6-Trimethoxyacetophenon durch Reduktion nach *Clemmensen* erhaltene 2,3,6-Trimethoxy-äthylbenzol (I) in der Aluminiumchlorid-Natriumchlorid-Schmelze mit Maleinsäureanhydrid und erhielt so das 2-Äthyl-3,5,8-trioxy-naphthochinon-(1,4) (II) neben geringen Mengen von 2-Äthyl-3-methoxy-5,8-dioxy-naphthochinon-(1,4) (III).



Die letztere Verbindung konnte nun mittels Bleitetraacetat zum Dichinon (IV) oxydiert werden, welches bei der Behandlung mit Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure und anschließender saurer Verseifung ein 2-Äthyl-3-methoxy-5,8,10-trioxy-naphthochinon-(1,4) (V) ergab, bei welchem

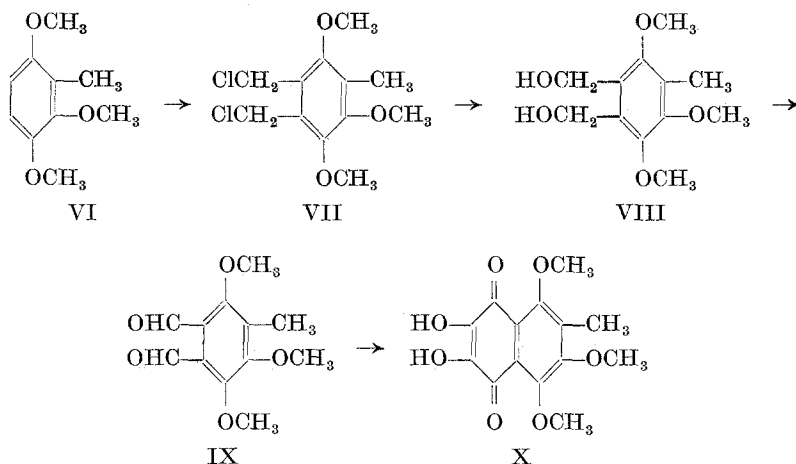
<sup>4</sup> Boll. sci. Fac. Chim. ind. Bologna **3**, 113 (1942); Chem. Zbl. **1943** I, 1275.

<sup>5</sup> *K. Wallenfels* und *A. Gauke*, Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 325 (1943).

aber nicht entschieden werden konnte, ob die neu hinzugekommene Hydroxylgruppe in 6- oder 7-Stellung eingetreten war.

In analoger Weise führte die Anwendung von Dibenzoylmaleinsäureanhydrid an Stelle von Maleinsäureanhydrid zur Synthese des Echinochroms A, das in etwa 1%iger Ausbeute erhalten wurde.

Ein zweiter Weg, der die Synthese von Farbstoffen vom Echinochromtypus gestattet, wurde von *F. Weygand*<sup>6</sup> eingeschlagen: er geht analog vom 2,3,6-Trimethoxy-toluol (VI) aus und wandelt dieses durch Chlormethylierung (VII) und anschließenden Austausch der Chloratome gegen Hydroxyl in das 2,5,6-Trimethoxy-3,4-di(oxyethyl)-toluol (VIII) um. Die Oxydation mittels Chromsäure führt zum entsprechenden *o*-Phthalaldehyd (IX), der bei Anwesenheit von Cyan-Ionen und Gegenwart von Luftsauerstoff in schwach alkalischem Milieu mit Glyoxal kondensiert werden kann und so den Trimethyläther des niederen Homologen des Echinochroms ergibt.



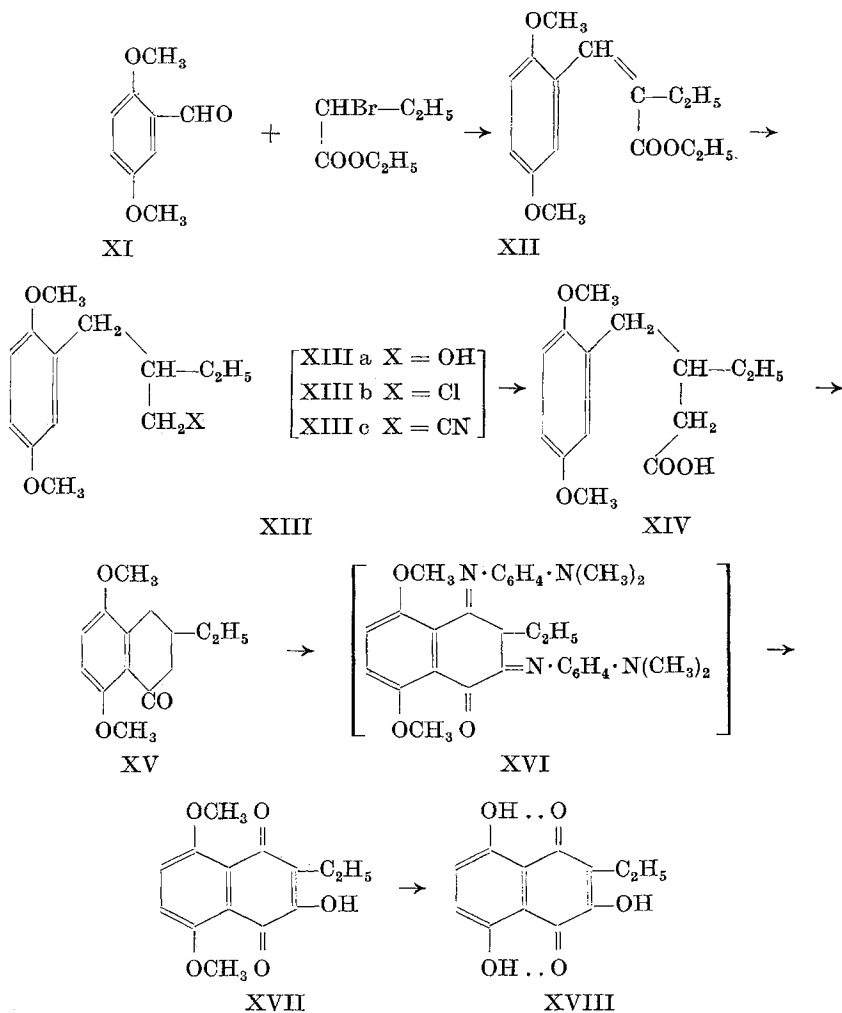
Beiden Darstellungsmethoden ist gemeinsam, daß sie vom fertig vorgebildeten Ring, der die Seitenkette enthält, ausgehen und an diesen den zweiten Ring anknüpfen. Dadurch ergibt sich aber der Nachteil, daß bei asymmetrischer Substitution des zweiten Ringes zwei Isomere entstehen können, die Synthesen somit in diesen Fällen keinen eindeutigen Verlauf nehmen und, wie auch das oben angeführte Beispiel des 2-Äthyl-3-methoxy-5,8-*x*-trioxy-naphthochinons erkennen läßt, nicht zu streng definierten Verbindungen führen.

Aus diesem Grunde wurde von uns ein prinzipiell anders geartetes Verfahren zur Darstellung derartiger Polyoxy-naphthochinone ausgearbeitet, das von dem nicht alkylierten Ring seinen Ausgang nimmt und an diesen den alkylierten Ring anbaut. Als Modellsubstanz wurde hierbei zunächst das 2-Äthyl-3,5,8-trioxy-naphthochinon-(1,4) gewählt.

Ausgehend vom 2,5-Dimethoxybenzaldehyd (XI) wurde durch Kon-

<sup>6</sup> Wiener Chem.-Ztg. 46, 116 (1943).

densation mit  $\alpha$ -Brombuttersäureester nach *Reformatsky* der *2,5-Dimethoxy- $\alpha$ -äthyl-zimtsäureäthylester* (XII) gewonnen und dieser durch Re-



duktion nach *Bouveault-Blanc* in das *2-[2,5-Dimethoxy-benzyl]-butanol* (XIIIa) übergeführt. Durch Austausch der alkoholischen Hydroxylgruppe gegen Halogen (XIIIb) und weiterhin gegen Cyan (XIIIc) konnte die *3-[2,5-Dimethoxy-benzyl]-valeriansäure* (XIV) dargestellt werden, die bei der Behandlung mit 85%iger Schwefelsäure zum *3-Äthyl-5,8-dimethoxy-tetralon-(1)* (XV) kondensiert werden konnte. Die Einwirkung von Nitrosodimethylanilin in alkalischem Medium führte schließlich über das Zwischenprodukt (XVI) zum *2-Äthyl-3-oxo-5,8-dimethoxy-naphtho-*

chinon-(1,4) (XVII), welches mittels Aluminiumchlorid zum 2-Äthyl-3,5,8-trioxy-naphthochinon-(1,4) (XVIII) entmethyliert werden konnte.

Die so dargestellte Verbindung wurde chromatographisch gereinigt, im Hochvakuum (0,001 Torr, 80°) sublimiert und aus Ligroin umkristallisiert; sie bildete schöne hellrote Nadeln, welche nach neuerlicher Hochvakuumsublimation bei 187° schmolzen.

Der aufgezeigte Weg zur Synthese von Verbindungen vom Echinochromtypus bietet im Gegensatz zu den bisher beschriebenen Verfahren nunmehr bei entsprechender Variation des Ausgangsmateriales die Grundlage für den synthetischen Aufbau verschiedener Farbstoffe mit asymmetrischer Verteilung der Substituenten im nichtalkylierten Ring des Naphthochinonskelettes. Über die Durchführung solcher Synthesen soll in Kürze berichtet werden.

### Experimenteller Teil.

2,5-Dimethoxy- $\alpha$ -äthyl-zimtsäureäthylester (XII).

Der als Ausgangsmaterial benötigte 2,5-Dimethoxy-benzaldehyd wurde nach *R. Adams* und *E. Montgomery*<sup>7</sup> dargestellt und in einer Ausbeute von 80% der Theorie gewonnen.

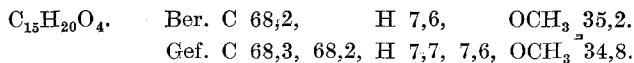
40 g frisch abgedrehte Zinkspäne wurden mit absolutem Benzol überschichtet und ein Teil einer Lösung von 60 g 2,5-Dimethoxy-benzaldehyd und 80 g  $\alpha$ -Brombuttersäureäthylester in 150 g Benzol zufließen gelassen. Dann wurde durch Zugabe einer geringen Menge Jod die Reaktion eingeleitet und unter gleichzeitigem Erwärmen der Rest der Lösung allmählich zugefügt. Zur Beendigung der Reaktion wurde noch 5 Stunden zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Eis und Salzsäure zersetzt, die Benzolschicht über Natriumsulfat getrocknet und der nach der Entfernung des Lösungsmittels hinterbleibende Rückstand im Vakuum destilliert. Hierbei gingen 80 g Ester zwischen 170 bis 195° (10 mm) über. Da aus dem unscharfen Siedepunkt die Anwesenheit von Oxyester hervorging, wurde die gesamte Menge in Benzol gelöst und mit 50 g Phosphortribromid 24 Stunden stehen gelassen. Sodann wurde auf Eis gegossen, mit Sodalösung gewaschen, das Benzol abdestilliert und der Rückstand mit 50 g Dimethylanilin eine halbe Stunde auf 180° erhitzt. Nach Aufnehmen in Äther, Waschen mit Salzsäure und Sodalösung wurde der ungesättigte Ester destilliert, wobei er unter 10 mm Druck zwischen 179 bis 183° als farbloses Öl überging. Ausbeute: 39 g, d. i. 41% der Theorie.

In weiteren Versuchen wurde die Überführung des Oxyesters in den ungesättigten Ester durch Erhitzen mit wenig Jod auf 150° vorgenommen. Das gereinigte Produkt ging unter 15 mm Druck zwischen 197 und 203°

<sup>7</sup> J. Amer. Chem. Soc. 46, 1518 (1924).

über; die Ausbeute betrug im Gegensatze zum vorher geschilderten Verfahren 88% der Theorie.

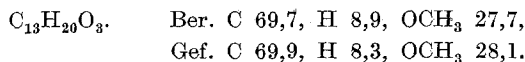
Der auf diese Weise gewonnene Ester kristallisierte nach längerem Stehen und bildete bei 58° schmelzende Nadeln.



### 2-[2,5-Dimethoxy-benzyl]-butanol (XIIIa).

20 g des vorher beschriebenen Esters wurden mit absolutem Alkohol verdünnt und zu 70 g kleingeschnittenem Natrium zufließen gelassen. Sodann wurde unter gleichzeitigem Erhitzen im Ölbad so viel absoluter Alkohol zutropfen gelassen, bis alles Natrium in Lösung gegangen war. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das Reaktionsprodukt im Vakuum destilliert, wobei es unter 10 mm Druck bei 169 bis 171° als wasserhelles Öl überging. Die Ausbeute betrug 33% der Theorie.

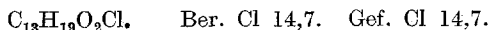
Ein Zusatz von Phenol während des Reduktionsvorganges bewirkte keine Verbesserung der Ausbeuten.



### 2-[2,5-Dimethoxy-benzyl]-butylchlorid (XIIIb).

Da die Versuche zur Überführung des Alkohols in das Bromid mittels Bromwasserstoff-Eisessig keine befriedigenden Resultate ergaben, wurde das entsprechende Chlorid dargestellt.

Zu einer Lösung von 28 g des oben beschriebenen Alkohols in 34 g Chloroform und 22 g Dimethylanilin wurden im Verlaufe einer halben Stunde 20 g Thionylchlorid zutropfen gelassen, sodann durch 4 Stunden zuerst auf 80° und dann allmählich auf 115° erwärmt. Nach Beendigung der Reaktion wurde in Äther aufgenommen, das Dimethylanilin durch Ausschütteln mit Salzsäure entfernt und das getrocknete Rohprodukt im Vakuum destilliert. Sp. 12 mm: 165 bis 167°; Ausbeute: 20 g, d. i. 66% der Theorie.



### 3-[2,5-Dimethoxy-benzyl]-valeriansäure (XIV).

20 g Chlorid wurden 12 Stunden mit einer Lösung von 36 g trockenem Natriumjodid in 150 ccm absolutem Alkohol unter Rückflußkühlung gekocht. Nach Entfernung des Alkoholes wurde das Jodid in Äther aufgenommen, getrocknet und nach Abdestillieren des Lösungsmittels unmittelbar mit einer Lösung von 16 g Kaliumcyanid in 170 ccm Alkohol und 28 ccm Wasser unter Rückflußkühlung gekocht. Sodann wurde der

Alkohol möglichst weitgehend abdestilliert. Das getrocknete Rohnitrit wurde ohne weitere Reinigung durch 90stündiges Kochen am Wasserbad mit 20 ccm einer 25%igen methylalkoholischen Kalilauge unter Zugabe von 8 ccm Wasser verseift. Nach üblicher Aufarbeitung destillierte die Säure bei 0,6 mm Druck bei 190 bis 192° über; die Ausbeute betrug 12 g Säure.



### 3-Äthyl-5,8-dimethoxy-tetralon-(1) (XV).

1,7 g Säure wurden mit 10 g 85%iger Schwefelsäure eine halbe Stunde auf 100° erhitzt. Dann wurde auf Eis gegossen, das Tetralon mit Äther aufgenommen, die Lösung mit verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers kristallisierte der Rückstand; er wurde im Hochvakuum sublimiert, wobei er bei 175° überging. Das reine Tetralon schmolz bei 66° (korr.). Ausbeute: 1,3 g, d. i. 82% der Theorie.



### 2-Äthyl-3-oxy-5,8-dimethoxy-naphthochinon-(1,4) (XVII).

1 g des vorstehenden Tetralons und 1,3 g Nitrosodimethylanilin wurden in Anlehnung an die Vorschrift von *Buu Hoi* und *P. Cagniant*<sup>8</sup> in 40 ccm Alkohol gelöst, auf 10° abgekühlt und sodann 1 ccm einer 10%igen wässerigen Natronlauge zugegeben. Die Farbe der Lösung schlug hierbei von Dunkelgrün in Braungrün über. Nach 24stündigem Stehen wurden 15 ccm 20%iger Schwefelsäure zugefügt und die tiefrote Mischung 1 Stunde lang zum Sieden erhitzt. Dann wurden 20 ccm Alkohol abdestilliert, hierauf mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgezogen. Die Ätherlösung wurde mehrmals mit kleinen Portionen 5%iger Natronlauge ausgeschüttelt und die braune alkalische Lösung des Oxynaphthochinons mit verdünnter Salzsäure bis zur sauren Reaktion versetzt. Nach neuerlichem Ausäthern, Trocknen, Überführen in Benzol wurde auf Calciumcarbonat chromatographiert. Die neben je einer geringeren schwarzen, schmutzigweißen und gelben Schicht dabei erhaltene breite braune Zone wurde in verdünnter Salzsäure gelöst, die Lösung mit Benzol ausgeschüttelt und der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum hinterbleibende Rückstand aus Äther umkristallisiert. Die schönen orangeroten Kristalle wurden schließlich durch Sublimation im Hochvakuum (100°) rein erhalten und schmolzen bei 156° (korr.).



<sup>8</sup> C. R. Hebd. Séances Acad. Sci. 214, 87 (1942).

## 2-Äthyl-3,5,8-trioxy-naphthochinon-(1,4) (XVIII).

15 g grobes, vollständig trockenes Aluminiumchlorid wurden mit 3 g Natriumchlorid in einer vorgewärmten Reibschale rasch pulverisiert und unter Rühren in einem auf 160° erhitzten Ölbad geschmolzen. Dann wurde die Schmelze auf 90° abkühlen gelassen, rasch in ein Kölbchen, in dem sich 0,05 g 2-Äthyl-3-oxy-5,8-dimethoxy-naphthochinon-(1,4) befanden, umgegossen und durch schnelles Rühren innig vermischt. Dabei schlug die Farbe von Orangerot sofort in Tiefviolett um. Die Mischung wurde auf 180° erhitzt und 4 Minuten auf dieser Temperatur belassen. Unter weiterem Rühren wurde sodann abkühlen gelassen, die erstarrte Masse mit Eis und Salzsäure zersetzt und in Äther aufgenommen. Nach Überführung in Benzol wurde auf Calciumcarbonat chromatographiert. Die breite dunkelviolette Zone wurde in verdünnter Salzsäure gelöst, in Benzol aufgenommen und der beim Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum hinterbliebene Kristallbrei im Hochvakuum sublimiert, aus Ligroin umgelöst und neuerlich der Hochvakuumsublimation unterworfen.

Die so gewonnene Substanz bildete hellrote Kristalle, welche bei 187° schmolzen (Mikroschmelzpunktapparat).