

Zur Synthese von Echinochrom-Homologen.

III. Synthese des 2-Oxy-3-äthyl-5-methoxy-naphthochinons-(1,4)
und des 2-Oxy-3-äthyl-7-methoxy-naphthochinons-(1,4).

Von

O. Brunner, E. Müllner und Gertraud Weinwarm.

Aus dem Institut für Chemie der Hochschule für Bodenkultur in Wien.

(Eingelangt am 21. Okt. 1952. Vorgelegt in der Sitzung am 30. Okt. 1952.)

In vorangegangenen Mitteilungen¹ wurde ein Weg beschrieben, der die eindeutige Synthese auch von solchen Echinochrom-Homologen gestattet, welche im Benzolkern eine asymmetrische Verteilung der Substituenten aufweisen. Was uns an dieser Synthese nicht voll befriedigte, war der Umstand, daß sie einzelne Zwischenstufen umfaßte, deren Ausbeuten nicht über 30 bis 40% d. Th. gesteigert werden konnten. Wir waren daher in der Folge bemüht, den Arbeitsgang so abzuändern, daß bei vereinfachter Arbeitsweise eine in den einzelnen Stufen ausbeutemäßig durchwegs gut verlaufende Reaktionsfolge resultieren sollte.

Dieses Ziel wurde nach mehreren vergeblichen Versuchen auch tatsächlich auf dem folgenden Wege erreicht, der am Beispiel der Darstellung des 2-Oxy-3-äthyl-5-methoxy-naphthochinons-(1,4) geschildert werden soll:

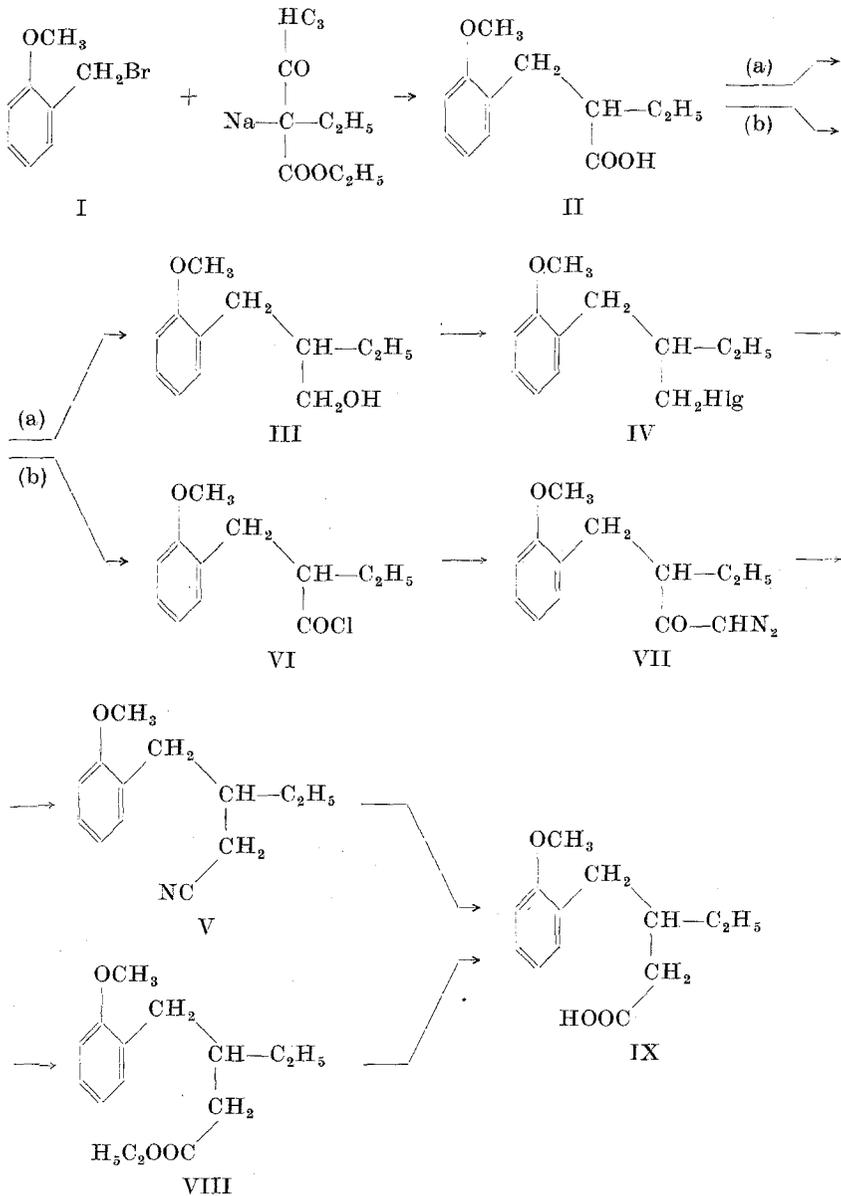
o-Methoxy-benzylbromid (I) wurde mit Natrium-äthyl-acetessigester kondensiert und so die α -[2-Methoxy-benzyl]-buttersäure (II) in 73,5%iger Ausbeute erhalten. Diese Säure kristallisierte und schmolz bei 72°; sie war bereits von W. H. Perkin² durch Reduktion der *o*-Methoxy- α -äthyl-zimtsäure erhalten und als dickes Öl beschrieben worden.

Die α -[2-Methoxy-benzyl]-buttersäure (II) wurde nun auf zwei verschiedenen Wegen in die β -[2-Methoxy-benzyl]-valeriansäure (IX) übergeführt:

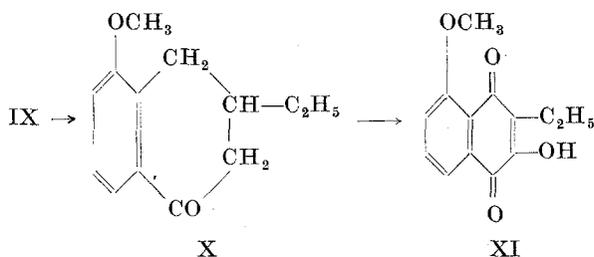
a) Durch Reduktion der Säure mit Lithiumaluminiumhydrid wurde

¹ O. Brunner und E. Singule, Mh. Chem. 77, 251 (1946); 79, 81 (1947).

² J. chem. Soc. London 39, 438 (1881).



das 2-[2-Methoxy-benzyl]-butanol-(1) (III) in 90%iger Ausbeute erhalten, das mit Thionylchlorid in das 2-[2-Methoxy-benzyl]-butylchlorid (IV) und nach Austausch von Chlor gegen Jod durch Umsetzung mit Kaliumcyanid in das β-[2-Methoxy-benzyl]-valeronitril (V) umgewandelt wurde.



Letzteres ergab bei der Verseifung die β -[2-Methoxy-benzyl]-valeriansäure (IX) in einer Ausbeute von 75% d. Th., bezogen auf das Chlorid.

b) Der zweite Weg führte von der Säure (II) über das Säurechlorid (VI) durch Umsetzung mit Diazomethan zum Diazoketon (VII), das mit Silberoxyd in alkohol. Lösung behandelt, den β -[2-Methoxy-benzyl]-valeriansäureäthylester (VIII) und nach dessen Verseifung die β -[2-Methoxy-benzyl]-valeriansäure (IX) ergab. Die Ausbeute bei dieser Reaktionsfolge betrug 41% d. Th., bezogen auf die Ausgangssäure (II).

Die so gewonnene β -[2-Methoxy-benzyl]-valeriansäure (IX), deren Darstellung von uns auch auf einem gänzlich anderen Wege, nämlich durch *Reformatsky*-Kondensation von 2-Methoxybenzyl-äthyl-keton mit *Bromessigester* und katalytische Hydrierung der resultierenden Säure durchgeführt worden war, wurde nunmehr nach Überführung in das Säurechlorid mittels *Zinntrichlorid* zum 3-Äthyl-5-methoxy-tetralon-(1) (X) cyclisiert.

Die Umsetzung des Tetralons mit p-Nitrosodimethylanilin zum entsprechenden *Azomethin* und hydrolytische Aufspaltung des letzteren ergab schließlich das 2-Oxy-3-äthyl-5-methoxy-naphthochinon-(1,4) (XI), das nach chromatographischer Reinigung und Sublimation im Vakuum in zitronengelben Nadeln vom Schmp. 166° gewonnen wurde.

In analoger Weise wurde auch ausgehend vom *Anisylbromid* durch Kondensation desselben mit Natriumäthyl-acetessigester die α -[4-Methoxy-benzyl]-buttersäure erhalten, die bereits von G. Lévy³, der sie durch Umsetzung von Anisylchlorid mit Äthylmalonester darstellte, beschrieben wurde. Diese Säure wurde mit Lithiumaluminiumhydrid in 94%iger Ausbeute zum 2-[4-Methoxy-benzyl]-butanol-(1) reduziert und dieses mit Thionylchlorid in einer Ausbeute von 90,5% in das 2-[4-Methoxy-benzyl]-butylchlorid umgewandelt.

Nach Umsetzung zum β -[4-Methoxy-benzyl]-valeronitril und anschließender Verseifung desselben resultierte die β -[4-Methoxy-benzyl]-valeriansäure. Die Ausbeute bei dieser Reaktionsfolge betrug, auf das eingesetzte Chlorid bezogen, 76% d. Th.

³ C. R. Acad. Sci. Paris **202**, 1679 (1936).

Diese Säure, die wir auch durch katalytische Hydrierung der durch Kondensation von *p*-Methoxybenzyl-äthyl-eton mit Bromessigester dargestellten γ -[4-Methoxy-phenyl]- β -äthyl-crotonsäure gewonnen hatten, wurde nunmehr in 96%iger Ausbeute zum 3-Äthyl-7-methoxy-tetralon-(1) cyclisiert.

Die Umsetzung der letztgenannten Verbindung mit *p*-Nitrosodimethylanilin ergab schließlich über das entsprechende Azomethin das 2-Oxy-3-äthyl-7-methoxy-naphthochinon-(1,4). Diese Substanz kristallisierte in orangegelben Nadeln und schmolz nach chromatographischer Reinigung und Vakuumsublimation bei 162°.

Experimenteller Teil.

α -[2-Methoxy-benzyl]-buttersäure (II).

Die Darstellung des benötigten *o*-Methoxy-benzylbromids nahm ihren Ausgang vom *o*-Methoxy-benzaldehyd, den wir mit 90%iger Ausbeute in Anlehnung an die Methode von D. Davidson und M. T. Bogert⁴ in den *o*-Methoxy-benzylalkohol überführten:

In einen mit Rührer, Tropftrichter, Thermometer und Rückflußkühler versehenen Rundkolben wurden 27,2 g *o*-Methoxy-benzaldehyd, 40 ml Methanol und 20 ml 40%ige Formalinlösung eingebracht, auf 65° erhitzt und sodann unter kräftiger Wasserkühlung eine Lösung von 24 g NaOH in 24 ml Wasser rasch zugesetzt, so daß die Temp. auf 65 bis 75° gehalten werden konnte. Das Reaktionsgemisch wurde dann 40 Min. auf 70°, anschließend durch 20 Min. zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlung wurde mit 60 ml Wasser verdünnt, die Ölschicht abgehoben, die wäßr. Schicht 4mal mit Benzol ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Sdp.₁₂ 125°. Ausbeute 24,8 g, das ist 90% d. Th.

Die Überführung in das *o*-Methoxy-benzylbromid erfolgte durch Einleiten von HBr in die benzolische Lösung nach E. Späth⁵. Sdp.₁₀ 115°. Ausbeute 28,9 g, das ist 80% d. Th.

In 50 ml absol. Äthanol wurden 2,86 g Na gelöst, mit 19,65 g Äthylacetessigester umgesetzt und sodann unter Rühren 26,5 g *o*-Methoxy-benzylbromid zugegeben. Nach 12stünd. Kochen unter Rückflußkühlung wurde das Äthanol abdestilliert, mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Der Ätherrückstand wurde 8 Stdn. mit alkohol. Kalilauge (16,5 g KOH, 100 ml Äthanol) gekocht und in üblicher Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt erstarrte sofort und wurde im Vak. destilliert. Sdp.₁₂ 180°. Schmp. 71,5 bis 72°. Ausbeute 19 g, das ist 73,5% d. Th.

C₁₂H₁₆O₃. Ber. C 69,23, H 7,69. Gef. C 69,20, H 7,66.

2-[2-Methoxy-benzyl]-butanol-(1) (III).

3,52 g LiAlH₄ wurden in 135 ml Äther gelöst und mit einer äther. Lösung der vorstehend beschriebenen Säure (15,4 g) tropfenweise versetzt, so daß die Ätherlösung in gelindem Sieden blieb. 15 Min. nach beendeter Zugabe der Säure wurde unter fortgesetztem Rühren und Köhlen Wasser und schließlich 10%ige Schwefelsäure bis zur klaren Lösung zugefügt. Nach

⁴ J. Amer. chem. Soc. **57**, 905 (1935).

⁵ Mh. Chem. **34**, 1996 (1913).

Trennung der Schichten wurde die wäbr. Schicht noch ausgeäthert, die vereinigten Ätherlösungen mit verd. Lauge gewaschen und getrocknet. Farbloses Öl. Sdp.₁₂ 150°. Ausbeute 13 g, das ist 90% d. Th.

C₁₂H₁₈O₂. Ber. C 74,18, H 9,34. Gef. C 74,10, H 9,23.

2-[2-Methoxy-benzyl]-butylchlorid (IV).

Zu einer Mischung von 10,6 g 2-[2-Methoxy-benzyl]-butanol und 7 g Dimethylanilin wurden unter Rühren und Kühlung des Kolbens mit fließendem Wasser 7,1 g Thionylchlorid zugetropft. Anschließend wurde 4 Stdn. auf 80°, dann kurze Zeit auf 115° erhitzt. Dann wurde mit Wasser aufgenommen, ausgeäthert, die Ätherlösung mit verd. Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen. Farbloses Öl. Sdp.₁₅ 145°. Ausbeute 10,5 g, das ist 90,5% d. Th.

C₁₂H₁₇OCl. Ber. Cl 16,66. Gef. Cl 16,55.

β-[2-Methoxy-benzyl]-valeriansäure (IX).

9,5 g Chlorid wurden mit einer Lösung von 19,7 g trockenem Natriumjodid in 75 ml absol. Alkohol 12 Stdn. unter Rückflußkühlung gekocht. Nach Entfernen des Alkohols wurde das rohe Jodid in Äther aufgenommen, getrocknet und nach Abdestillieren des Lösungsmittels unmittelbar mit einer Lösung von 9,5 g NaCN in 9,5 ml Wasser und 95 ml n-Propanol 20 Stdn. am Wasserbad gekocht. Sodann wurden Wasser und Alkohol abdestilliert und der Rückstand mit Äther aufgenommen.

Das Rohnitril wurde ohne weitere Reinigung mit 5 g KOH in 20 ml n-Propanol unter Zusatz von 6,5 ml Wasser durch 150stünd. Kochen verseift. Sdp.₁₀ 190°. Ausbeute 7 g, das ist 75% d. Th. (bezogen auf Chlorid).

C₁₃H₁₈O₃. Ber. C 70,24, H 8,16. Gef. C 69,93, H 8,00.

Darstellung der β-[2-Methoxy-benzyl]-valeriansäure über das Diazoketon (VI bis IX).

3,4 g β-[2-Methoxy-benzyl]-buttersäure wurden in üblicher Weise mittels Thionylchlorid in das β-[2-Methoxy-benzyl]-buttersäurechlorid (VI) übergeführt. Sdp.₁₂ 150°.

Zu einer äther. Lösung von 2,1 g Diazomethan wurde die äther. Lösung des Säurechlorids langsam und unter Schütteln bei Zimmertemp. zugetropft und nach Aufhören der N₂-Entwicklung einige Stdn. stehengelassen. Nach Entfernen des Äthers im Vak. resultierten 3,5 g rohes Diazoketon (VII).

Das rohe Diazoketon wurde in 55 ml Äthanol gelöst und bei einer Temp. von 60° mit einer Aufschlammung von Silberoxyd in Alkohol (aus 3,7 ml einer 10%igen Silbernitratlösung durch Fällen mit Natronlauge, Waschen mit Wasser und Verrühren mit 7,5 ml Alkohol frisch bereitet) allmählich versetzt. Es trat sofort Stickstoffentwicklung und Bildung eines Silber spiegels ein. Anschließend wurde 1 Std. unter Rückflußkühlung gekocht; sodann Tierkohle zugesetzt und filtriert.

Nach Abdestillieren des Alkohols hinterblieben 3 g (das ist 73,5% d. Th.) roher β-[2-Methoxy-benzyl]-valeriansäure-äthylester (VIII), welcher durch Vakuumdestillation gereinigt wurde. Sdp.₁₂ 155°.

C₁₅H₂₂O₃. Ber. C 71,96, H 8,85. Gef. C 71,76, H 8,76.

1,9 g des obigen Esters wurden mit alkohol. Kalilauge verseift und die so gewonnene β -[2-Methoxy-benzyl]-valeriansäure durch Vakuumdestillation gereinigt. Sdp.₁₀ 190°. Ausbeute 1,5 g, das ist 89% d. Th.

$C_{13}H_{18}O_2$. Ber. C 70,24, H 8,16. Gef. C 70,07, H 8,00.

o-Methoxybenzyl-äthyl-keton.

12,5 g frisch destilliertes Äthyljodid, 2,5 g Essigester, 10,4 g verkupfertes Zink (6 bis 7% Cu) und 5,6 g Toluol wurden unter Rückflußkühlung erhitzt und durch Zugabe eines Körnchens Jod zur Reaktion gebracht. Die Badtemp. wurde dann durch etwa 100 Min. auf 110° gesteigert.

11,2 g *o*-Methoxyphenyl-acetylchlorid wurden in 30 ml Toluol gelöst und die vorstehende Lösung unter Eis-Kochsalz-Kühlung zugetropft. Nach üblicher Aufarbeitung resultierten 4,7 g *o*-Methoxybenzyl-äthyl-keton, das ist 41,6% d. Th. Sdp.₁₀ 135 bis 136°.

$C_{11}H_{14}O_2$. Ber. C 74,12, H 7,92, OCH₃ 17,41.

Gef. C 74,37, H 7,76, OCH₃ 17,70.

γ -(2-Methoxyphenyl)- β -äthyl-crotonsäure.

2,6 g verkupfertes Zink wurden mit trockenem Benzol überschichtet und eine Mischung von 4,2 g *o*-Methoxybenzyl-äthyl-keton und 4,2 g Bromessigsäuremethylester in Benzol zufließen gelassen. Das erwärmte Gemisch wurde durch Jod zur Reaktion gebracht, 4 Stdn. im Sieden erhalten und dann aufgearbeitet. Der so gewonnene γ -(2-Methoxyphenyl)- β -äthyl-crotonsäure-methylester (Sdp.₁₆ 170 bis 180°) wurde mit Kalilauge verseift. Farbloses Öl. Sdp.₁₆ 190 bis 192°. Ausbeute 2,6 g, das ist 50% d. Th.

$C_{13}H_{16}O_3$. Ber. C 70,88, H 7,32, OCH₃ 14,09.

Gef. C 70,73, H 7,20, OCH₃ 14,28.

Katalytische Hydrierung zur β -(2-Methoxybenzyl)-valeriansäure.

1,5 g vorstehender Säure wurden mit 1 g Platinoxid-Katalysator in Eisessiglösung hydriert. Sdp.₁₁ 155 bis 160°.

$C_{13}H_{18}O_3$. Ber. C 70,24, H 8,16, OCH₃ 13,96.

Gef. C 69,82, H 8,26, OCH₃ 14,30.

3-Äthyl-5-methoxy-tetralon-(1) (X).

1,5 g der vorstehend beschriebenen Säure wurden in 7,5 ml thiofenfreiem Benzol gelöst, bei einer Temp. von 5 bis 10° unter Rühren mit 1,42 g PCl_5 versetzt, kurz auf 50° erwärmt und sodann bei -10° ein Gemisch von 1,23 ml $SnCl_4$ und 2 ml Benzol so zugetropft, daß die Temp. -5° nicht überschritt. Das Reaktionsgemisch wurde sofort mit Eis-Salzsäure zersetzt und ausgeäthert, die Ätherlösung mit verd. HCl, $NaHCO_3$ -Lösung und 5%iger KOH gewaschen und über K_2CO_3 getrocknet. Farbloses Öl. Sdp.₁₀ 145 bis 150°. Ausbeute 0,9 g, das ist 60% d. Th.

$C_{13}H_{16}O_2$. Ber. C 76,43, H 7,90. Gef. C 76,23, H 7,81.

2-Oxy-3-äthyl-5-methoxy-naphthochinon-(1,4) (XI).

0,8 g Tetralon wurden mit 1,2 g p-Nitroso-dimethylanilin in 35 ml Alkohol gelöst und nach Abkühlung auf 10° mit 1 ml einer 10%igen wäbr. Natronlauge versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 48 Stdn. bei 15° stehen gelassen. Nach Zufügen von 15 ml 20%iger Schwefelsäure wurde 1 Std. gekocht, mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Der Ätherlösung wurde das Oxynaphthochinon durch 5%ige NaOH entzogen; nach Aufnehmen in Chloroform wurde auf schwach aktivem Aluminiumoxyd chromatographiert, mit Chloroform-Eisessig (10:1) eluiert und im Vak. (1 Torr, 100° Badtemp.) sublimiert. Zitronengelbe Kristalle. Schmp. 166°.

$C_{13}H_{12}O_4$. Ber. C 67,23, H 5,20. Gef. C 67,36, H 5,21.

 α -[4-Methoxy-benzyl]-buttersäure.

Darstellung wie bei α -[2-Methoxy-benzyl]-buttersäure, ausgehend von *p*-Methoxy-benzylbromid. Sdp._{0,05} 110 bis 115°. Ausbeute 77,5% d. Th.

2-[4-Methoxy-benzyl]-butanol-(1).

Analog wie 2-[2-Methoxy-benzyl]-butanol. Farbloses Öl, Sdp.₁₅ 160°. Ausbeute 94% d. Th.

$C_{12}H_{18}O_2$. Ber. C 74,18, H 9,34. Gef. C 74,29, H 9,20.

2-[4-Methoxy-benzyl]-butylchlorid.

11,65 g 2-[4-Methoxy-benzyl]-butanol-(1), 7,5 g Dimethylanilin und 7,5 g Thionylchlorid wurden wie beschrieben verarbeitet. Farbloses Öl. Sdp.₁₀ 145°. Ausbeute 11,5 g, das ist 90,5% d. Th.

$C_{12}H_{17}OCl$. Ber. Cl 16,66. Gef. Cl 16,71.

 β -[4-Methoxy-benzyl]-valeriansäure.

10 g der vorstehenden Verbindung wurden analog dem 2-Methoxyprodukt über das Nitril zur β -[4-Methoxy-benzyl]-valeriansäure umgesetzt. Farbloses Öl. Sdp.₁₀ 200°. Ausbeute 7,9 g, das ist 76% d. Th. (bezogen auf Chlorid).

$C_{13}H_{18}O_3$. Ber. C 70,24, H 8,16. Gef. C 69,73, H 7,92.

 γ -[4-Methoxy-phenyl]- β -äthyl-crotonsäure.

5 g *p*-Methoxybenzyl-äthyl-keton wurden mit 3,1 g Zink und 5 g Bromessigsäuremethylester in 40 ml Benzol umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Verseifung wurden 2,4 g γ -[4-Methoxy-phenyl]- β -äthyl-crotonsäure vom Sdp. 200° (17 Torr, Röhrendestillation) erhalten, das ist 39,6% d. Th.

$C_{13}H_{16}O_3$. Ber. OCH₃ 14,0. Gef. OCH₃ 14,30.

1,7 g der ungesättigten Säure wurden mit Pd als Katalysator in üblicher Weise hydriert; sie ergaben in quantitativer Ausbeute die β -[4-Methoxy-benzyl]-valeriansäure.

$C_{13}H_{18}O_3$. Ber. C 70,24, H 8,16, OCH₃ 13,96.

Gef. C 70,12, H 8,11, OCH₃ 13,91.

3-Äthyl-7-methoxy-tetralon-(1).

5,5 g Säure, gelöst in 25 ml Benzol, wurden bei 5 bis 10° mit 5,2 g PCl₅ unter Rühren versetzt und hierauf kurze Zeit auf 50° erwärmt. Zu der auf — 10° abgekühlten Lösung wurde dann ein Gemisch von 4,5 ml SnCl₄ und 4,5 ml Benzol so zugetropft, daß die Temp. zunächst — 5° nicht überstieg. Dann wurde die Temp. allmählich ansteigen gelassen und schließlich 50 Min. auf 50° erwärmt. Die weitere Aufarbeitung erfolgte wie bereits beschrieben. Farbloses Öl. Sdp.₁₀ 175 bis 180°. Ausbeute 4,85 g, das ist 96% d. Th.

C₁₃H₁₅O₂. Ber. C 76,43, H 7,90. Gef. C 76,04, H 7,72.

2-Oxy-3-äthyl-7-methoxy-naphthochinon-(1,4).

Analog der beschriebenen isomeren Verbindung. Nach Vakuumsublimation (95°, 1 Torr) orangegelbe Kristalle. Schmp. 162°.

C₁₃H₁₂O₄. Ber. C 67,23, H 5,20. Gef. C 67,28, H 5,18.