

185. Die Synthese von (\pm)-Eleutherol. Inhaltsstoffe aus *Eleutherine bulbosa* (*Mill.*) *Urb.* VII¹)

von R. G. Haber, A. Ebnöther und H. Schmid.

(19. VII. 56.)

Unter den bisher isolierten Inhaltsstoffen aus den Knollen von *Eleutherine bulbosa* (*Mill.*) *Urb.*, die sich alle vom Naphtalin ableiten, findet sich das Benzophthalid (+)-Eleutherol, für das wir seinerzeit die Strukturformel I aufgestellt haben²⁾³⁾.

Im folgenden berichten wir über die Synthese des racem. Eleutherols. Bei der Konstitutionsaufklärung von Eleutherol war die Beobachtung, dass der Stoff beim Erhitzen mit Lauge eine Retraldolspaltung in Acetaldehyd und die sog. Eleutherolsäure (II) erleidet, von grosser Bedeutung. Entsprechend planten wir, zur Synthese des Eleutherols zuerst die Eleutherolsäure herzustellen und diese dann mit Acetaldehyd zum Eleutherol selbst umzusetzen.

Zur Herstellung der Eleutherolsäure (II) hätte man von einer in der β -Stellung geeignet substituierten γ -[*m*-Methoxyphenyl]-butter- bzw. -vinylessigsäure ausgehen und diese zum Tetralon- bzw. Naphtol-Derivat cyclisieren können. Bei dieser Cyclisierung könnten sich aber zwei Isomere (das 8-Methoxytetralon-(1)- und das 6-Methoxytetralon-(1)-Derivat) bilden, von denen der unerwünschte 6-Methoxyabkömmling vermutlich in überwiegender Menge entstanden wäre. Wir zogen es deshalb vor, von einem in den Stellungen 1, 3 und 8 solche Substituenten tragenden Naphtalin auszugehen, die sich sukzessive gegen die in der Eleutherolsäure vorkommenden Reste austauschen lassen. Ein derartiges Naphtalinderivat liegt im 4-Aminonaphtostyryl⁴⁾ (III) vor, das vor einiger Zeit aus 1-Naphtylamin-3,8-disulfosäure durch die Synthese von A. Stoll & J. Rutschmann⁵⁾ leicht zugänglich geworden ist.

4-Aminonaphtostyryl (III) wurde diazotiert und nach Sandmeyer in 4-Bromnaphtostyryl (IVa) vom Smp. 256–257⁰ übergeführt. Dieses Produkt wurde durch Kochen in Lauge gelöst; nach dem Abkühlen wurde die Lösung mit der berechneten Menge Natriumnitrit versetzt und unter Rühren in Salzsäure eingetropf; die

¹⁾ 6. Mitt. Helv. **35**, 910 (1952).

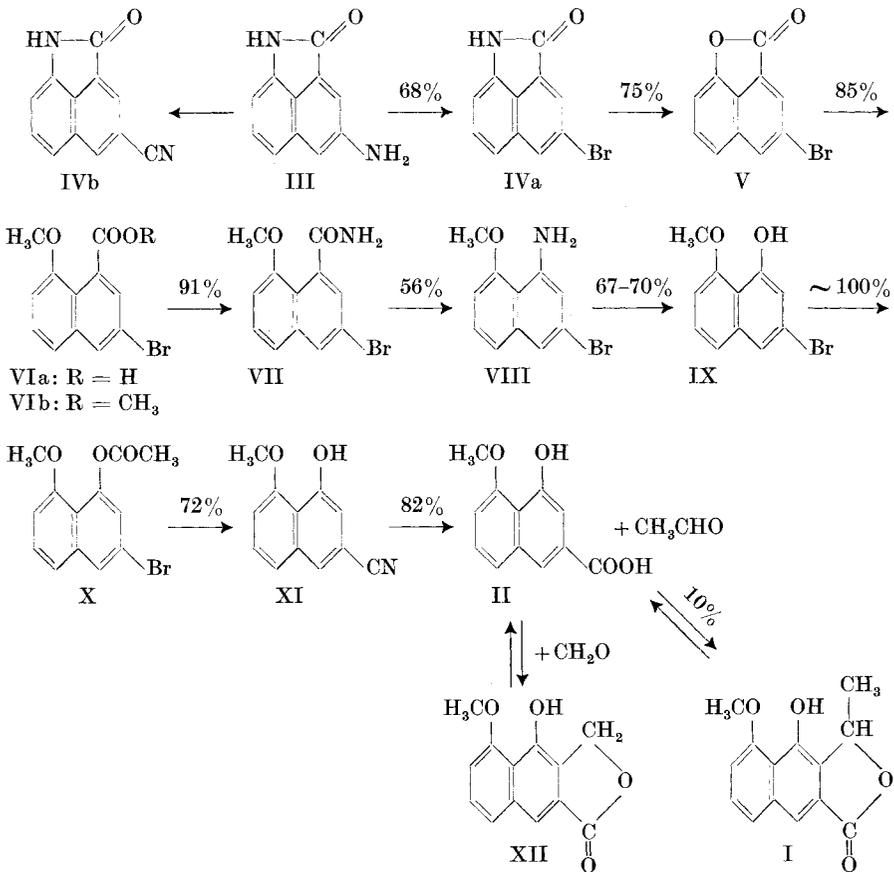
²⁾ H. Schmid, Th. M. Meijer & A. Ebnöther, Helv. **33**, 595 (1950).

³⁾ H. Schmid, A. Ebnöther & M. Burger, Helv. **33**, 609 (1950); zur Konfiguration siehe H. Schmid & A. Ebnöther, Helv. **34**, 1041 (1951).

⁴⁾ R. G. Gould & W. A. Jacobs, J. biol. Chemistry **130**, 407 (1939).

⁵⁾ Helv. **34**, 382 (1951).

erhaltene Diazoniumsalz-Lösung hat man bei 60–80° zersetzt, wobei das Lacton V in fast farblosen Kristallen vom Smp. 138° ausfiel. Die dem Lacton zugrunde liegende Säure schmilzt unter Rückbildung des Lactons bei 200–201°. Vorher hatten wir versucht, das nach *Sandmeyer* aus III erhaltene 4-Cyanonaphtostyryl IV b auf dieselbe Weise in das Lacton der 3-Cyano-8-hydroxynaphtoesäure-(1) überzuführen. Beim Eintropfen der in Alkali-Natriumnitrit gelösten Substanz in Salzsäure schloss sich aber der Lactonring so rasch, dass keine Diazotierung der Aminogruppe eintrat und man nur unverändertes Ausgangsmaterial isolieren konnte.



Bei der aufspaltenden Methylierung des Bromlactons V mit Natronlauge-Dimethylsulfat erhielt man ein Gemisch der 3-Brom-8-methoxy-naphtoesäure-(1) (VIa) (Smp. 195°) und des entsprechenden Methylesters VIb (Smp. 91°); letzterer liess sich mit alkoholischer Lauge zur Säure VIa verseifen.

Als nächstes stellte sich das Problem des Abbaues der Carbonsäure VIa zum Amin VIII. Bei Versuchen, letzteres durch *Schmidt*-schen Abbau in Schwefelsäure zu gewinnen, resultierten kernsulfo- nierte Produkte, während mit Phosphorsäure keine Reaktion statt- fand. Auch ein modifizierter *Lossen*'scher Abbau⁶⁾ verlief nicht erfolg- versprechend.

Hingegen liess sich das Amin VIII (Smp. 66°) durch *Hofmann*'- schen Abbau des aus dem Säurechlorid bereiteten Amids VII mit Natriumhypochlorit bei 50–55° in annehmbaren Ausbeuten erhalten; bei höheren Temperaturen (75–80°) entstanden neben VIII auch kernchlorierte Stoffe.

Das erhaltene 1-Amino-3-brom-8-methoxynaphtalin wurde in schwefelsaurer Lösung diazotiert und zum 1-Hydroxy-3-brom-8- methoxynaphtalin (IX) vom Smp. 111–111,5° verköcht; selbst in 4-n. Schwefelsäure liess sich die Bildung von violett gefärbten Neben- produkten nicht unterdrücken. Beim anschliessenden Versuch, das 3-ständige Bromatom nach *Rosenmund-von Braun*⁷⁾ mit Kupfer- cyanür gegen die Nitrilgruppe zu ersetzen, trat vollständige Ver- zahrung ein. Hingegen liess sich das Acetylprodukt X nach diesem Verfahren in das Nitril XI umwandeln, wobei der Acetylrest zum grössten Teil wieder abgespalten wurde. Die Reaktionsbedingungen sind auch hier ziemlich kritisch: die besten Resultate (72–80% Ausbeute) werden erhalten, wenn man das Acetat X mit Kupfer- cyanür ohne Lösungsmittel im Hochvakuum 85 Min. auf 245° erhitzt. Verseifung des 1-Hydroxy-3-cyano-8-methoxynaphtalins mit Lauge lieferte die synthetische Eleutherolsäure (II) vom Smp. 249–250°, die sich auf Grund der Mischprobe und des UV.-Spektrums als identisch mit Eleutherolsäure aus natürlichem Eleutherol erwies. Auch die Acetylverbindungen, die Methylester und die acetylierten Methylester beider Verbindungen sind mit- einander identisch.

Die synthetische Eleutherolsäure (II) liess sich mit Acetaldehyd in saurer Lösung in allerdings schlechter Ausbeute in das racemische Eleutherol C₁₄H₁₂O₇ (I) vom Smp. 179–180° überführen (Smp. des (+)-Eleutherols 202–203°). Die UV.-Spektren und namentlich die IR.-Spektren (in Methylenchlorid) (Fig. 1) von synthetischem (±)- Eleutherol und dem Naturprodukt sind vollständig identisch.

Während säurekatalysierte Kondensationen von m-Hydroxy- und m-Methoxybenzoesäuren mit Formaldehyd zu Phtaliden oft

⁶⁾ *H. R. Snyder, C. T. Elston & D. B. Kellom, J. Amer. chem. Soc. 75, 2014 (1953).*

⁷⁾ Es sind uns keine Anhaltspunkte bekannt, die auf das Auftreten von „Benzyn“- Zwischenprodukten bei dieser Reaktion hinweisen. Vgl. auch *J. F. Bunnett & T. K. Brotherton, J. Amer. chem. Soc. 78, 155 (1956).*

durchgeführt worden sind, vgl. z. B.⁸⁻¹⁵), blieben Versuche, die Reaktion auf homologe Aldehyde auszudehnen, erfolglos¹²). Wir haben deshalb die Kondensation von Acetaldehyd mit Eleutherolsäure eingehender studiert. Als Lösungsmittel verwendeten wir Eisessig und Ameisensäure, von denen letztere vielleicht infolge ihrer höheren Polarität etwas günstiger zu sein scheint. Als Katalysatoren zogen wir Schwefelsäure, Salzsäure und Phosphorsäure heran. Mit

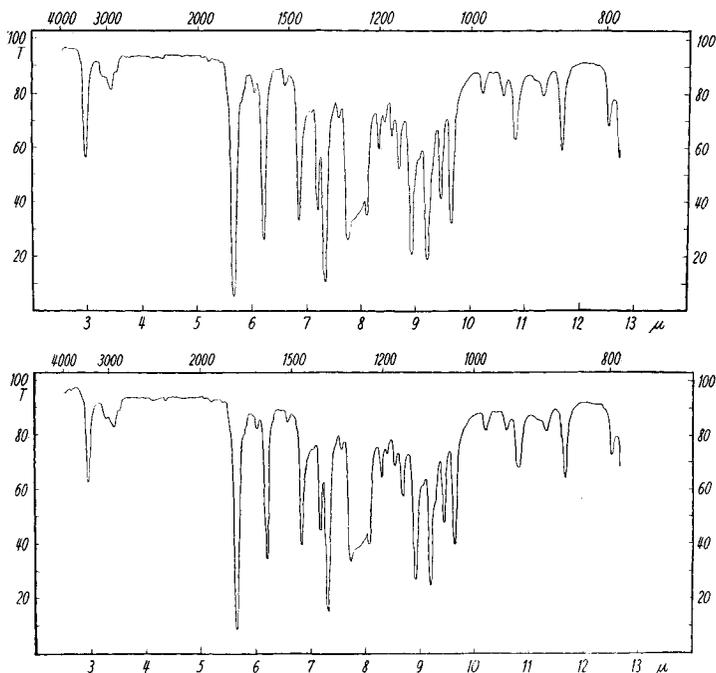


Fig. 1.

Obere Kurve (±)-Eleutherol.

Untere Kurve (+)-Eleutherol.

Schwefelsäure waren die Eleutherolausbeuten schlechter, während mit Salzsäure kürzere Reaktionszeiten als mit Phosphorsäure benötigt werden. Unter den besten bisher aufgefundenen Bedingungen lieferten

⁸) G. A. Edwards, W. H. Perkin & F. W. Stoye, J. chem. Soc. **127**, 195 (1925).

⁹) J. N. Ray & R. Robinson, J. chem. Soc. **127**, 1618 (1925).

¹⁰) E. Späth et al., Ber. deutsch. chem. Ges. **60**, 1891 (1927); **67**, 2095 (1934).

¹¹) R. H. F. Manske et al., a) Canad. J. Res. B. **22**, 115 (1944); b) *ibid.* **23**, 100 (1945); c) Canad. J. Chemistry **29**, 526 (1951).

¹²) E. H. Charlesworth, R. P. Rennie, J. E. Sinder & M. M. Yan, Canad. J. Res. B **23**, 17 (1945).

¹³) E. H. Charlesworth et al., Canad. J. Chemistry **31**, 65 (1953); **32**, 941 (1954).

¹⁴) K. Yagi, Mem. Inst. Sci. Ind. Res., Osaka Univ. **8**, 200 (1951).

¹⁵) Eine ausführliche Literaturzusammenstellung über diese Reaktion findet sich in der Dissertation R. G. Haber, Universität Zürich, 1956.

diese Umsetzungen, die stets in verschlossenen Gefässen ausgeführt wurden, 10% an Eleutherol. Erwähnt sei noch, dass Versuche, zum Eleutherol über die *Fries'sche* Umlagerung von O-Acetyl-eleutherolsäure-methylester zu gelangen, nicht das gewünschte Resultat zeitigten.

Eleutherolsäure hätte mit Acetaldehyd auch in Stellung 4 unter Bildung des isomeren 3'-Methoxy-1',2':4,5-benzo-3-methyl-6-hydroxy-phtalids reagieren können. Die Tatsache, dass m-Hydroxybenzoesäure mit Formaldehyd das 4-Hydroxy-phtalid liefert¹⁶⁾, während mit m-Methoxybenzoesäuren stets 6-Methoxyphtalide^{8)9)11c)12)13)17)} entstehen, machte eine solche Annahme von Anfang an unwahrscheinlich. Falls es sich bei diesen säurekatalysierten Kondensationen wie bei den verwandten Chlormethylierungen um elektrophile Substitutionen handelt, ist ferner zu erwarten, dass die Stellung 4 durch die Carboxylgruppe infolge der bekannten Verteilung der Naphtalin- π -Elektronen stärker desaktiviert ist als die Stellung 2. Schliesslich gab Eleutherolsäure mit Formaldehyd das Naphtalid XII¹⁸⁾, dessen Konstitution feststeht. Der analoge Bau von Eleutherol (I) und XII wird durch die sehr grosse Ähnlichkeit der UV.-Spektren beider Stoffe und ihrer Methyläther evident.

Die auf dem angegebenen Wege gelungene Synthese des Eleutherols stellt demnach eine erwünschte Bestätigung dar, dass es sich bei diesem Stoff um ein 3-Methyl-4-hydroxy-5,6-benzo-phtalid handelt.

Den Herren Prof. Dr. A. Stoll und Dr. J. Rutschmann, Firma *Sandoz AG.*, Basel, danken wir herzlich für die Überlassung von 4-Aminonaphtostyryl. Ferner danken wir der *Stiftung für wissenschaftliche Forschung an der Universität Zürich* für die gewährte Hilfe.

Experimenteller Teil¹⁹⁾.

4-Bromnaphtostyryl (IVa). Das als Ausgangsmaterial verwendete technische 4-Aminonaphtostyryl (III) wurde zunächst in heisser Salzsäure gelöst; aus der filtrierten Lösung wurde die Base durch Ammoniak ausgefällt. Das so erhaltene Produkt enthielt 80–85% 4-Aminonaphtostyryl.

10,2 g dieses Aminonaphtostyryl-Präparates wurden durch Kochen in 35 ml 48-proz. Bromwasserstoffsäure gelöst; die Lösung wurde mit 130 ml Wasser versetzt und auf 5° abgekühlt, wobei das Hydrobromid der Base fein verteilt ausfiel. Unter starkem Rühren liess man nun eine Natriumnitritlösung zutropfen. Nachdem während einer Stunde 3,1 g Nitrit zugefügt worden waren, wurde kein Nitrit mehr verbraucht. Es entstand eine rostbraune Lösung, und ein Teil des Diazoniumsalzes fiel aus. Diese Suspension fügte man nun portionenweise unter starkem Rühren einer siedenden Lösung von 10 g Kupfer(I)-bromid in 30 ml 48-proz. Bromwasserstoffsäure und 20 ml Wasser zu. Nachdem alles eingetragen war, wurde noch 15 Min. gekocht, dann abgekühlt und abgesaugt. Das Rohprodukt hat man mit Salzsäure 1:1 und anschliessend mit Wasser gewaschen, bis das Filtrat neutral

¹⁶⁾ C. A. Buehler et al., J. Amer. chem. Soc. **66**, 417 (1944); **68**, 574 (1946). Vgl. auch ¹⁴⁾.

¹⁷⁾ S. N. Chakravarti & W. H. Perkin, J. chem. Soc. **1929**, 199.

¹⁸⁾ Vgl. eine folgende Mitt. über die Konstitution des α - und β -Sorigenins.

¹⁹⁾ Die Smp. wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt.

reagierte. Nach dem Trocknen wurde erschöpfend mit Essigester extrahiert, der Extrakt eingedampft und der Rückstand in Portionen bei 170—190° (Luftbad) im Hochvakuum sublimiert. Nach dem Umlösen aus Alkohol erhielt man 9,37 g gelbe Nadeln (68% bezogen auf als rein betrachtetes Ausgangsmaterial). Zur Analyse wurde eine Probe nochmals im Hochvakuum sublimiert und aus Essigester, Alkohol und Aceton-Wasser umgelöst. Smp. 256—257°, im Röhrchen Smp. 260—263°; der Smp. variiert etwas mit der Heizgeschwindigkeit und der Kristallgrösse.

$C_{11}H_6ONBr$	Ber. C 53,25	H 2,44	N 5,64%
(248,09)	Gef. ,, 53,42	„ 2,45	„ 5,47%

4-Cyan-naphtostyryl (IVb). 1,84 g Aminonaphtostyryl löste man in 18 ml 1,5-n. siedender Salzsäure. Nach dem Abkühlen wurde mit ca. 630 mg Natriumnitrit diazotiert, das Diazoniumsalz durch Zugabe von festem Ammoniumchlorid ausgesalzen, abgesaugt und mit wenig ges. Ammoniumchloridlösung nachgewaschen.

Das feste Diazoniumsalz wurde unter Rühren bei 60° portionenweise in eine Lösung 2,7 g Kupfersulfat-Pentahydrat und 3 g Kaliumcyanid in 18 ml Wasser eingetragen. Unter Stickstoffentwicklung schied sich sofort ein braunes Pulver ab. Als alles eingetragen war, wurde noch 20 Min. bei 60° gerührt, dann kurz aufgeköcht und nach dem Erkalten abfiltriert. Das getrocknete Rohprodukt wurde öfters mit Essigester ausgeköcht, die vereinigten Auszüge wurden mehrmals mit 1-proz. wässriger Kalilauge ausgeschüttelt, wobei sich wenig Harze ausschieden, von denen abgetrennt wurde. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Nitril bei 180—230° (Luftbad) im Hochvakuum sublimiert und die gelben Nadeln mehrmals aus Alkohol umgelöst. Ausbeute 950 mg (49%). Smp. 245—248° (Röhrchen, Kupferblock).

$C_{12}H_6ON_2$	Ber. C 74,23	H 3,12	N 14,43%
(194,17)	Gef. ,, 74,11	„ 2,76	„ 14,16%

Lacton der 3-Brom-8-hydroxy-naphtoesäure-(1) (V). Die Lösung von 8 g 4-Bromnaphtostyryl in 90 ml kochender 2-n. Kalilauge wurde mit 90 ml Wasser verdünnt, nach dem Abkühlen mit 2,4 g Natriumnitrit versetzt und unter Rühren in 250 ml kalte Salzsäure 1:1 eingetroppt. Die klare Diazoniumsalzlösung wurde dann langsam auf 60° erwärmt und $\frac{1}{2}$ Std. auf 60—80° gehalten. Nach dem Abkühlen wurde abgesaugt und das Rohprodukt bei 120—140° (Luftbad) im Hochvakuum sublimiert. Das Sublimat gab aus Alkohol 6 g (75%) leicht gelb gefärbte Nadeln. Smp. 137,5—138°.

$C_{11}H_5O_2Br$	Ber. C 53,04	H 2,02	Br 32,09%
(249,07)	Gef. ,, 52,70	„ 2,29	„ 32,25%

Durch Lösen des Lactons in Lauge und vorsichtiges Ansäuern erhielt man die freie Säure, die bei 200—201° unter Wasserabspaltung zum Lacton schmilzt.

3-Brom-8-methoxy-naphtoesäure-(1) (VIa). 29,65 g des obigen Lactons wurden in 140 ml siedender 5-n. Natronlauge gelöst; nach Zusatz von 200 ml Wasser wurde diese Lösung unter Rühren bei 60° achtmal mit je 50 ml Dimethylsulfat und 120 ml 5-n. Natronlauge in Abständen von 15 Min. behandelt. Schon nach kurzer Zeit begann sich an den Wänden der krist. Methylester abzuscheiden, der sich auch beim längeren Kochen nicht mehr löste. Nach beendeter Methylierung wurde der Ester abfiltriert (16,46 g). Aus dem Filtrat schieden sich nach dem Ansäuern 16,78 g Säure aus.

Eine Probe des Methylesters VIb wurde aus Benzol-Petroläther umgelöst, bei 140° (Luftbad)/0,03 mm destilliert und nochmals aus Aceton-Petroläther umgelöst. Smp. 91°.

$C_{13}H_{11}O_3Br$	(295,14)	Ber. OCH_3 21,03%	Gef. OCH_3 20,93%
---------------------	----------	---------------------	---------------------

Der Rohester (16,46 g) wurde mit überschüssiger 8-proz. alkoholischer Kalilauge 3 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei unter steter Zugabe von Wasser der Alkohol langsam abdestilliert wurde. Nach dem Erkalten wurde von einigen Flocken abfiltriert, das Filtrat angesäuert und die ausgeschiedene Säure abgenutscht. Man erhielt 13,47 g Säure. Beide Säurepräparate wurden zusammen aus Chloroform umgelöst, Gesamtausbeute 85%,

Smp. 188—192°. Zur Analyse wurde eine Probe bei 180° (Luftbad) und 0,03 mm sublimiert und das Sublimat aus Chloroform, Benzol und Aceton-Wasser umgelöst. Smp. 195°.

$C_{12}H_9O_3Br$	Ber. C 51,25	H 3,23	OCH_3 11,03%
(281,11)	Gef. ,, 51,31	,, 3,14	,, 11,26%

3-Brom-8-methoxy-naphtoesäure-(1)-amid (VII). 4,91 g der obigen Carbonsäure hat man mit 10 ml reinstem Thionylchlorid 10 Min. unter Wasserausschluss unter Rückfluss gekocht. Anschliessend wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand wiederholt mit absolutem Äther und absolutem Benzol abgedampft, wobei das Säurechlorid in Form tief schmelzender Kristalle ausfiel. Es muss für weitere Umsetzung frei von Thionylchlorid sein.

Ohne weitere Reinigung wurde das Chlorid in absolutem Äther gelöst, die Lösung auf -15° gekühlt und mit trockenem Ammoniak gesättigt, wobei ein heller Niederschlag ausfiel. Anschliessend dampfte man den Äther ab und behandelte den Rückstand mit heissem Wasser. Das in Wasser unlösliche Amid wurde aus Methanol umgelöst. Ausbeute 4,54 g (91%), Smp. 201—204°. Zur Analyse wurde bei 170—200° (Luftbad) im Hochvakuum sublimiert und aus Methanol umgelöst. Smp. 205—206° nach Umlagerung in Nadeln ab 190°.

$C_{12}H_{10}O_2NBr$	Ber. C 51,45	H 3,60	N 5,00	OCH_3 11,08%
(280,13)	Gef. ,, 51,57	,, 3,68	,, 4,95	,, 10,98%

1-Amino-3-brom-8-methoxynaphtalin (VIII). 2,88 g gepulvertes Amid wurden unter Rühren mit 48 ml einer 0,237-m. Natriumhypochlorit-Lösung und 3 Tropfen Teepol (*Shell*) versetzt. Bei 50—55° trat Reaktion ein. Im Laufe der Reaktion schied sich am Rührer und an den Wänden ein braunes Öl aus, das durch Zugabe von 5 ml Dioxan teilweise wieder in Lösung gebracht wurde. Man hielt $1\frac{1}{2}$ Std. bei 50—55° und anschliessend noch $\frac{1}{2}$ Std. bei 65°. Nach dem Abkühlen wurde mit Äther ausgeschüttelt. In der Zwischenschicht scheidet sich eine grüne, krist. Substanz aus, von der abgetrennt wurde; man erhält daraus durch Hochvakuum-Sublimation unverändertes Ausgangsmaterial. Die Ätherlösung hat man mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Der ölige Rückstand wurde bei 140—160° (Luftbad) im Hochvakuum destilliert, wobei das Amin als kristallisierendes Öl überdestillierte. Ausbeute 1,67 g (64%). Eine erste Reinigung wurde erzielt durch Lösen in wenig Äther, Abfiltrieren des ungelöst bleibenden Amids und Umlösen aus Äther-Petroläther (Smp. 63—66°). Dieses Präparat kann direkt weiter verarbeitet werden. Zur weiteren Reinigung wurde das Amin an Aluminiumoxyd (*Brockman*) chromatographiert. Benzol-Petroläther 1:3 eluierte zuerst eine kleine Menge einer krist. Substanz, die nach Umlösen aus Aceton-Äther bei 151—154° schmolz; sie wurde nicht weiter untersucht. Mit Benzol-Petroläther 1:2 und 1:1 wurde das Amin eluiert, das beim Anreiben sofort kristallisierte. Die vereinigten Aminfraktionen hat man im Hochvakuum destilliert (Ausbeute 56%) und mehrmals aus Äther-Petroläther umgelöst; fast farblose Nadeln vom Smp. 65,5—66°.

$C_{11}H_{10}NBr$	Ber. C 52,40	H 4,00	N 5,55%
(252,12)	Gef. ,, 52,26	,, 3,98	,, 5,44%

Durch Lösen der Base in trockenem Äther, Einleiten von Salzsäuregas, Absaugen des ausgefallenen Produktes und Waschen mit Äther und Aceton erhielt man das Hydrochlorid, das sich beim Umkristallisieren aus Alkohol schwach rot färbte.

$C_{11}H_{11}ONBrCl$	Ber. C 45,78	H 3,84	N 4,85	OCH_3 10,75%
(288,58)	Gef. ,, 46,20	,, 4,26	,, 4,72	,, 11,04%

Führte man den *Hofmann*'schen Abbau bei erhöhter Temperatur (75—80°) aus, so entstand neben dem Amin ein im Kern chloriertes Amin, das im Aluminiumoxyd-chromatogramm unmittelbar nach dem ersteren eluiert wurde. Es schmolz nach viermaligem Umlösen aus Äther-Petroläther bei 83—88°.

$C_{11}H_9ONClBr$ (286,57)	Ber. AgCl + AgBr 115,5%	Gef. AgCl + AgBr 111,5%
----------------------------	-------------------------	-------------------------

Die Substanz gibt ein in Wasser schwer lösliches Hydrochlorid.

Versuche, das 1-Amino-3-brom-8-methoxynaphtalin durch *Schmidt'schen* Abbau aus der Säure zu gewinnen, verliefen ohne Erfolg.

Mit Schwefelsäure als Katalysator trat Kern-Sulfurierung ein, während mit Polyphosphorsäure keine Reaktion eintrat. Auch der modifizierte *Lossen'sche* Abbau gab keine guten Resultate.

3-Brom-8-methoxy- α -naphtol (IX). 1,16 g 3-Brom-8-methoxynaphtylamin-(1) wurde durch kurzes Aufkochen in 40 ml 2-n. Schwefelsäure gelöst. Nach Abkühlung, wobei das Sulfat auskristallisierte, liess man dazu unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 350 mg Natriumnitrit in wenig Wasser tropfen. Die orange gefärbte Diazoniumsalzlösung wurde unter Stickstoff vorsichtig 45 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Äther extrahiert, der Ätherextrakt mit Natriumhydrogencarbonat gewaschen und der nach der üblichen Aufarbeitung verbleibende Rückstand bei 130—140° (Luftbad) und 0,02 mm destilliert (840 mg). Als Rückstand hinterblieb ein rotviolett, acetonlösliches Produkt. Zur Reinigung wurde mehrmals aus Methanol umgelöst und im Hochvakuum sublimiert. Reinausbeute 67—70%, Smp. 111—111,5°.

$C_{11}H_9O_2Br$	Ber. C 52,20	H 3,58	OCH_3 12,26%
(253,10)	Gef. ,, 52,12	,, 3,80	,, 12,66%

1-Acetoxy-3-brom-8-methoxynaphtalin (X). 560 mg Naphtol IX erhitzte man mit 500 mg wasserfreiem Natriumacetat und 8 ml Essigsäureanhydrid $\frac{1}{2}$ —1 Std. unter Rückfluss zum Sieden. Dann wurde im Vakuum abdestilliert, mit kaltem Wasser verrieben und das Acetylprodukt nach dem Trocknen aus Essigester-Petroläther umgelöst. Smp. 99°. Farblose Prismen; Ausbeute fast quantitativ.

$C_{13}H_{11}O_3Br$	Ber. C 52,90	H 3,76	OCH_3 10,52%
(295,14)	Gef. ,, 52,73	,, 3,77	,, 10,85%

3-Cyano-8-methoxy- α -naphtol (XI). 230 mg des voranstehenden Acetylproduktes wurden mit 145 mg Kupfer(I)-cyanid in einem kleinen Pyrexrohr im Hochvakuum eingeschmolzen und genau 85 Min. auf 245° erhitzt (vorgeheizter Bombenofen; bei kürzeren Reaktionszeiten erhält man viel Ausgangsmaterial zurück, bei längeren Reaktionszeiten bilden sich viel Harze). Nach dem Abkühlen wurde das Rohr samt Inhalt verrieben und mit Aceton extrahiert. Der nach dem Abdampfen des Acetons verbleibende Rückstand wurde bei 130—160° (Luftbad) im Hochvakuum sublimiert, wobei man 113 mg (72%) krist. Nitril erhielt. Es gab einen öligen Vor- und Nachlauf, der auch zur Eleutherolsäure weiter verarbeitet werden kann. Das Nitril kristallisierte aus Methanol in Nadeln vom Smp. 167,5—168° nach vorgängiger Umwandlung in Prismen. Im UV.-Licht blaue Fluoreszenz.

$C_{12}H_9O_2N$	Ber. C 72,34	H 4,55	OCH_3 15,58%
(199,20)	Gef. ,, 72,09	,, 4,45	,, 15,87%

Beim Umsatz von 3-Brom-8-methoxy- α -naphtol mit Kupfer(I)-cyanid trat vollständige Verharzung ein.

Eleutherolsäure (II). 125 mg Nitril hat man mit 5 ml 1-n. Natronlauge und einem Tropfen Teepol $3\frac{1}{2}$ Std. unter Stickstoff zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten hat man angesäuert, mit Kochsalz gesättigt und mit Äther-Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wurde erschöpfend mit Natriumhydrogencarbonat ausgezogen, aus dem man nach der üblichen Aufarbeitung durch Sublimation bei 180—200° (Luftbad) im Hochvakuum 112 mg (82%) Eleutherolsäure erhielt. Im ursprünglichen Äther-Methylenchlorid blieb nur wenig Substanz zurück. Zur Reinigung wurde die Eleutherolsäure wiederholt aus Methanol umgelöst. Beim Erhitzen lagern sich die fast farblosen Nadeln in Prismen um, welche bei 249—250° (teilweise Zers.) schmelzen. Misch-Smp. mit Eleutherolsäure aus natürlichem (+)-Eleutherol ohne Erniedrigung.

$C_{12}H_{10}O_4$ (218,20)	Ber. C 66,03	H 4,62%	Gef. C 66,03	H 4,79%
----------------------------	--------------	---------	--------------	---------

λ_{\max} : 235 $m\mu$ ($\lg \epsilon = 4,62$); 302 $m\mu$ ($\lg \epsilon = 3,67$); 311 $m\mu$ ($\lg \epsilon = 3,69$); 348 $m\mu$ ($\lg \epsilon = 3,69$); 362 $m\mu$ ($\lg \epsilon = 3,70$).

λ_{\min} : 269 $m\mu$ ($\lg \epsilon = 3,22$); 305 $m\mu$ ($\lg \epsilon = 3,66$); 325 $m\mu$ ($\lg \epsilon = 3,33$); 353 $m\mu$ ($\lg \epsilon = 3,67$).

Zur Gewinnung der Eleutherolsäure kann das rohe, durch einmalige Hochvakuumsublimation bzw. Destillation gereinigte Nitril direkt verseift werden. Die Ausbeute an Eleutherolsäure beträgt dann ca. 68%, bezogen auf eingesetztes 1-Acetoxy-3-brom-8-methoxynaphthalin.

Derivate der synthetischen Eleutherolsäure: Methylester, Smp. 127,7—128,2°; Misch-Smp. mit dem entsprechenden Produkt aus (+)-Eleutherol ebenso.

$C_{13}H_{12}O_4$ (232,23) Ber. C 67,20 H 5,21% Gef. C 67,42 H 5,27%

O-Acetyl-eleutherolsäure, Smp. 248—250°.

$C_{14}H_{12}O_5$ (260,24) Ber. C 64,62 H 4,65% Gef. C 64,55 H 4,67%

O-Acetyl-eleutherolsäure-methylester aus Methylester, Smp. 131—133°.

(±)-Eleutherol (I). a) 25,7 mg Eleutherolsäure in 4 ml Ameisensäure liess man mit 2 ml Acetaldehyd und 0,5 ml konz. Salzsäure 3 Tage bei 35° stehen. Dann goss man auf Eis, sättigte mit Kochsalz und extrahierte erschöpfend mit Äther-Methylenchlorid 4:1. Dieser Extrakt wurde solange mit Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt, bis alle Ameisensäure und Eleutherolsäure herausgeholt worden waren. Nach Hochvakuumsublimation erhielt man 10 mg Eleutherolsäure zurück. Die Äther-Methylenchloridlösung hat man dann erschöpfend mit 1-n. Natronlauge, welche das Eleutherol aufnimmt, ausgezogen. Diese Auszüge lieferten nach dem Ansäuern, längerem Stehen und der üblichen Weiterverarbeitung ein harziges Produkt, das bei 0,02 mm im Kugelrohr destilliert wurde. Nach einem Vorlauf (zähes Öl) bei 140—160° (Luftbad) sublimierte das Eleutherol bei 170—190° (Luftbad). Das Sublimat wog nach einmaligem Umlösen aus Äther unter Druck 2,7 mg (ca. 9,5%) und stellte bereits ziemlich reines (±)-Eleutherol dar.

b) 23,8 mg Eleutherolsäure in 1,5 ml Eisessig mit 0,4 ml konz. HCl und 3 ml Acetaldehyd 6 Std. im Bombenrohr auf 120—130° erhitzt, lieferten ca. 2,5 mg (±)-Eleutherol.

c) 54,7 mg Eleutherolsäure in 6 ml Ameisensäure, 2 ml Phosphorsäure ($d = 1,7$) und 0,7 ml Acetaldehyd wurden in einem Bombenrohr mit Hahn 1 Std. im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Abkühlen auf -80° wurden nochmals 0,7 ml Acetaldehyd und nach einer weiteren Stunde ein drittes Mal 0,7 ml Acetaldehyd hinzugefügt. Um die Aufarbeitung zu erleichtern, wurde das Reaktionsprodukt zuerst mit Wasserdampf destilliert; der Rückstand, wie oben aufgearbeitet, lieferte 6,4 mg Eleutherol.

d) 400 mg Eleutherolsäure in 40 ml Eisessig, 15 ml Phosphorsäure ($d = 1,7$) und 2 ml Acetaldehyd bei 35° gaben nach 14tägigem Stehen ca. 8—10 mg Eleutherol und 320 mg unverändertes Ausgangsmaterial.

Das synthetische Eleutherol aus mehreren Ansätzen wurde zur Reinigung aus Äther, Methylenchlorid-Petroläther unter Druck und aus Alkohol umgelöst. Smp. 176—177°, wobei sich in der Schmelze Rhomben bilden, die bei 179—180° durchschmelzen.

$C_{14}H_{12}O_7$ (244,10) Ber. C 68,82 H 4,96% Gef. C 68,73 H 4,96%

Blaue Fluoreszenz im UV.-Licht (Alkoholische Lösung). Die UV.-Spektren von natürlichem (+)- und von synthetischem (±)-Eleutherol (in Alkohol), sowie die IR.-Spektren (in Methylenchlorid) sind praktisch identisch. Misch-Smp. mit natürlichem (+)-Eleutherol (Smp. 202—203°) ab 175°.

Zusammenfassung.

Ausgehend von 4-Aminonaphlostyryl wurde über verschiedene Zwischenstufen die Eleutherolsäure (4-Hydroxy-5-methoxy-naphthoesäure-(2)) synthetisiert, welche sich durch saure Kondensation mit Acetaldehyd in racem. Eleutherol überführen liess. Das synthetische Produkt zeigt dieselben UV.- und IR.-Spektren wie das rechtsdrehende Eleutherol aus den Knollen von *Eleutherine bulbosa* (Müll.) Urb.

Chemisches Institut der Universität Zürich.