

$$\begin{aligned} \varrho(H) &> \varrho(C) > \varrho(B) > \varrho(D) > \varrho(G) > \varrho(F) > \varrho(E) \\ \varrho(AB) &> \varrho(DE) > \varrho(FG) > \varrho(EF) > \varrho(GH) > \varrho(CD) \quad (6) \\ &> \varrho(HC) > \varrho(BC) > \varrho(HI). \end{aligned}$$

Ich danke der „Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie“, die mir die Ausführung dieser Arbeit ermöglicht hat.

Zusammenfassung.

Es wurde gezeigt, dass die Verwendung von kanonischen Reihen auch für die Berechnung der Elektronenverteilung im Rahmen der Heitler-Rumer Verfahren von Nutzen sein kann, indem gewisse Koeffizienten einfacher bestimmt werden können.

Die Elektronenverteilung des Benzols, Anthracens und Phenanthrens wurde auf diese Weise ermittelt.

Universitäten Fribourg und Zürich.

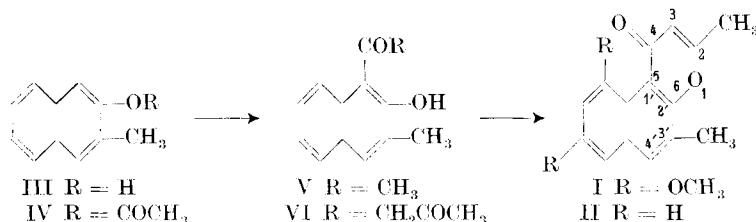
250. Über einige synthetische Naphtopyrone

von H. Schmid und H. Seiler.

(25. VIII. 52.)

Im Zusammenhang mit der Bearbeitung des Eleutherinols (I), des ersten im Pflanzenreich angetroffenen Naphtopyrons¹⁾, haben wir einige andere Naphtopyrone synthetisch hergestellt, die pharmakologisch untersucht werden sollen.

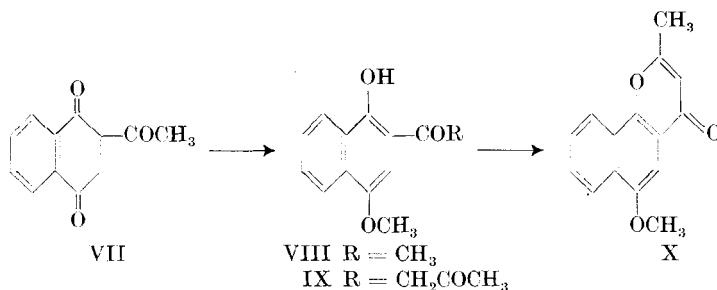
Mit Eleutherinol (I) am nächsten verwandt ist das 2,3'-Dimethyl-[naphto-1',2':5,6-pyron-(4)] (II) vom Smp. 191°; es besitzt ein dem Eleutherinol¹⁾ ähnliches Dreibandenspektrum (Fig. 1), in dem, bedingt durch das Fehlen der beiden Methoxylgruppen, die Extremwerte im Vergleich zu denen des Naturstoffes stark nach kürzeren Wellenlängen verschoben sind. Zur Synthese von II wurde 2-Oxy-3-methylnaphthalin (III)¹⁾ in das Acetat IV umgewandelt,



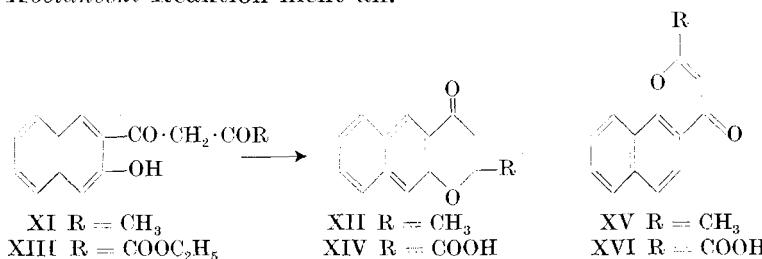
¹⁾ A. Ebnöther, Th. M. Meijer & H. Schmid, Helv. **35**, 910 (1952).

dieses nach *Fries* in das 1-Acetyl-2-oxy-3-methyl-naphtalin V umgelagert und mit Essigester und Natriumhydrid¹⁾ kondensiert. Das resultierende Diketon VI konnten wir bisher nicht analysenrein gewinnen. Mit Essigsäure-Salzsäure liess sich jedoch das Rohprodukt in 73-proz. Ausbeute zum gewünschten Naphtopyron II cyclisieren.

Eine Methoxylgruppe besitzt das 2-Methyl-4'-methoxy-[naph-to-1',2':6,5-pyron-(4)] (X) vom Smp. 170°, das wir auf dem durch die Formeln VII—X gekennzeichneten Weg hergestellt haben. Schwierigkeiten bereitete die partielle reduzierende Methylierung von VII²⁾ zum 1-Oxy-2-acetyl-4-methoxy-napthalin (VIII) (Smp. 121°); sie liess sich schliesslich in 44-proz. Ausbeute bewerkstelligen.



Schliesslich haben wir noch die bisher unbekannten, linear gebauten Chromone 2-Methyl-[naphto-2',3': 5,6-pyron-(4)] (XII); Smp. 136° und 2-Carboxy-[naphto-2',3': 5,6-pyron-(4)] (XIV), Smp. 273°, synthetisiert. Um die Bildung von Cumarienen ausschliessen zu können, schlügen wir auch hier, ausgehend von 2-Oxy-3-acetylnaphthalin, den Weg über die Diketoverbindungen XI resp. XIII ein und wandten die *v. Kostanecki*-Reaktion nicht an.



In Fig. 1 und 2 sind die UV.-Spektren der erwähnten Naphtopyrone, zusammen mit denen der schon bekannten Chromone XV³⁾ und XVI⁴⁾, wiedergegeben. Aus den wenigen Beispielen lässt sich ersehen, dass, wie zu erwarten war, die linear kondensierten Stoffe

¹⁾ T. A. Geissman, Am. Soc. **71**, 1498 (1949).

²⁾ C. J. P. Spruit, R. **66**, 655 (1947).

³⁾ G. Wittig, F. Bangert & H. E. Richter, A. **446**, 155 (1926).

⁴⁾ St. v. Kostanecki & G. Froemsdorff, B. 35, 859 (1902).

(XII, XIV) am langwelligsten absorbieren, dann folgen die vom α -Naphtol sich ableitenden Pyrone XV und XVI; das β -Naphtol-

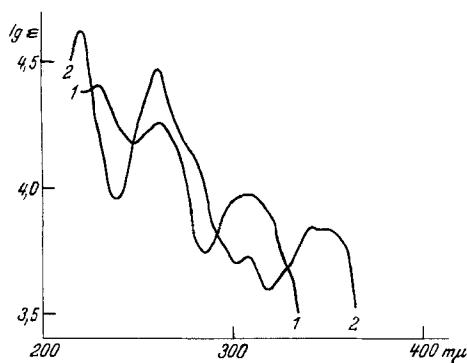


Fig. 1.

Kurve 1: 2,3'-Dimethyl-[naphto-1',2':5,6-pyron-(4)] (II) in Alkohol.

Kurve 2: 2-Methyl-4'-methoxy-[naphto-1',2':6,5-pyron-(4)] (X) in Alkohol.

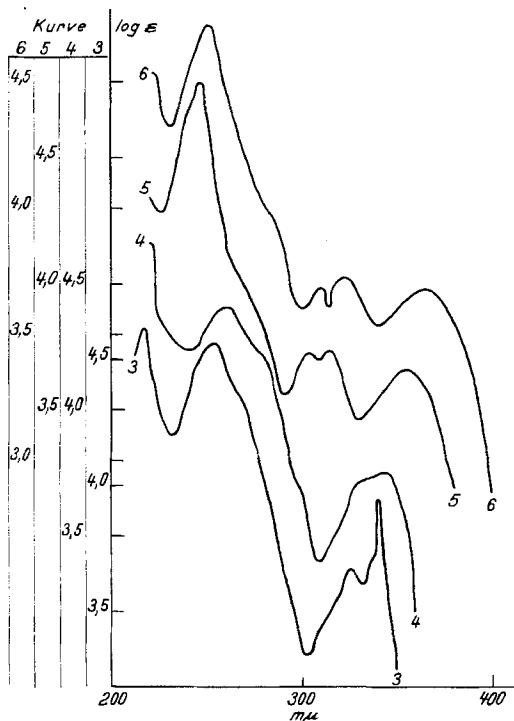


Fig. 2.

Kurve 3: 2-Methyl-[naphto-1',2':6,5-pyron-(4)] (XV) in Alkohol.

Kurve 4: 2-[Naphto-1'2':6,5-pyron-(4)]-carbonsäure (XVI) in Alkohol.

Kurve 5: 2-Methyl-[naphto-2',3':5,6-pyron-(4)] (XII) in Alkohol.

Kurve 6: 2-[Naphto-2',3':5,6-pyron-(4)]-carbonsäure (XVI) in Alkohol.

derivat II absorbiert am kurzwelligsten. Ersatz der 2ständigen Methylgruppe gegen die Carboxylgruppe bewirkt eine geringe Rotverschiebung der langwelligen Bande.

Kürzlich vertrat *St. Wawzonek*¹⁾ die Meinung, dass das von *K. G. Gulati, S. R. Seth & K. Venkataraman*²⁾ aus Phloracetophenon, Natriumacetat und Essigsäureanhydrid nach dem Verfahren von *v. Kostanecki* gewonnene Produkt nicht das 2-Methyl-5,7-dioxychromon, sondern das isomere 4-Methyl-5,7-dioxycumarin darstellen könnte, da sich seine Äther (7-Benzyl- und 5-Methyl-7-benzyläther) nicht in Styrylchromone überführen liessen. Alle anderen 2-Methylchromone, soweit sie dieser charakteristischen Reaktion mit aromatischen Aldehyden unterworfen worden sind, zeigten dagegen normales Verhalten¹⁾. Inzwischen haben wir mehrmals die Synthese der indischen Autoren nachgearbeitet und dabei stets das Chromon und nicht das Cumarin erhalten³⁾. Wir haben ferner festgestellt, dass auch das Eugenin, dessen Struktur als 2-Methyl-5-oxy-7-methoxy-chromon feststeht, unter gewöhnlichen Bedingungen nicht mit Piperonal reagiert⁴⁾. Das Ausbleiben dieser Reaktion schliesst daher ein 2-Methyl-chromon-Gerüst nicht unbedingt aus.

Experimenteller Teil⁵⁾.

Synthese des 2,3'-Dimethyl-[naphto-1',2':5,6-pyron-(4)] (II).

2-Oxy-3-methylnaphthalin-acetat (IV): 3,34 g 2-Oxy-3-methylnaphthalin⁶⁾ wurden in einem Gemisch von 4,3 g Essigsäureanhydrid und 4 Tropfen konz. Schwefelsäure gelöst. Nach dem Abklingen der exothermen Reaktion liess man die Lösung einige Zeit stehen und goss dann auf Eiswasser. Das säurefrei gewaschene Rohprodukt wurde aus Methanol (Norit!) und Alkohol umgelöst. 2,98 g (75%), Smp. 61,5—62,5°; dann erstarnte die Schmelze und schmolz zum zweiten Mal bei 66—67°.

$C_{13}H_{12}O_2$ (200,10) Ber. C 77,96 H 6,05% Gef. C 77,77 H 6,29%

1-Acetyl-2-oxy-3-methylnaphthalin (V): 2,8 g des oben angeführten Acetats wurden mit 2,8 g frisch sublimiertem Aluminiumchlorid in 3 cm³ Schwefelkohlenstoff 1 Std. zum Sieden erhitzt. Anschliessend hat man rasch im Vakuum abgedampft und den Rückstand 3 Std. auf 120° erhitzt. Dann wurde vorsichtig mit Eis und Salzsäure versetzt, gründlich ausgeäthert und der Ätherauszug säurefrei gewaschen. Das Phenol wurde der ätherischen Lösung durch erschöpfendes Ausschütteln mit kalter 5-proz. Kalilauge entzogen. Die alkalischen Auszüge wurden sofort mit Salzsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man durch Destillation bei 110—120° (Luftbadtemperatur) unter 0,01 mm ein fast farbloses, erstarrendes Öl (1,741 g; 62%). Smp. nach dem Umlösen aus Äther 34—35°.

$C_{13}H_{12}O_2$ (200,10) Ber. C 77,96 H 6,05% Gef. C 77,71 H 6,04%

¹⁾ Heterocyclic Compounds, Vol. 2, Seite 258, J. Wiley & Sons, New York 1951.

²⁾ Soc. 1934, 1765.

³⁾ Vgl. Helv. 31, 1603 (1948); 34, 186 (1951).

⁴⁾ Vgl. exp. Teil dieser Arbeit.

⁵⁾ Die Schmelzpunkte wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt.

⁶⁾ Helv. 35, 910 (1952).

2,3'-Dimethyl-[naphto-1', 2':5,6-pyron-(4)] (II): 1 g des Ketons V in 3 cm³ absolutem Essigester wurde unter gutem Rühren bei 0° allmählich mit 0,8 g Natriumhydrid versetzt. Nach der Zugabe des Hydrids hat man ½ Std. bei 0°, dann 2 Std. bei 20° und schliesslich unter vorsichtigem Aufwärmern noch 2 Std. bei 100° gerührt. Man liess über Nacht bei 20° stehen und goss auf verd. eiskalte Essigsäure. Das ausgefallene 1-Acetylacetooxy-3-methyl-naphthalin (VI) wurde abgesaugt, säurefrei gewaschen und getrocknet. Ausbeute 0,88 g (73%). Die Verbindung konnte noch nicht analysenrein erhalten werden. 0,526 g des rohen Diketons hat man mit 5 cm³ Eisessig und 1 Tropfen konz. Salzsäure 3 Min. zum Sieden erwärmt und anschliessend mit 25 cm³ heissem Wasser versetzt. Nach dem Abkühlen wurde das rohe Naphtopyron II abgesaugt (95%) und nochmals aus Alkohol umgelöst. Smp. 191°; 0,41 g (84%).

C₁₅H₁₂O₂ (224,10) Ber. C 80,31 H 5,40% Gef. C 80,21 H 5,61%

Synthese des 2-Methyl-4'-methoxy-[naphto-1', 2':6,5-pyron-(4)] (X).

1-Oxy-2-acetyl-4-methoxynaphthalin (VIII): In Wasserstoffatmosphäre haben wir 2 g 2-Acetyl-1,4-naphthochinon¹⁾ unter Rühren mit einem Vibromischer mit 20 cm³ Wasser, 4,2 g Natriumhydroxulfit und 4,4 g Kalilauge reduziert. Nach 1½stündigem Rühren bei 40—50° war die anfangs dunkelbraune Lösung merklich aufgehellt. Nun wurde auf 15—20° abgekühlt, mit Äther überschichtet und in kleinen Portionen abwechselungsweise mit insgesamt 30 g Dimethylsulfat und 145 g 20-proz. Kalilauge versetzt. Nach 4 Std. hat man mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung hinterliess nach dem Abdampfen ein Öl, das durch Destillation bei 110—120° (Luftbadtemperatur) unter 0,01 mm 720 mg 1-Oxy-2-acetyl-4-methoxy-naphthalin (VII) lieferte. Die wässrige, alkalische Lösung hat man angesäuert und gut mit Äther ausgeschüttelt. Das nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Produkt wurde bei 110—120° (Luftbadtemperatur) unter 0,01 mm destilliert und gab nochmals 230 mg der Verbindung VIII. Smp. der gelben Nadeln nach dem mehrmaligen Umlösen aus Alkohol 121°. Totalausbeute 950 mg (43,6%).

C₁₃H₁₂O₃ (216,10) Ber. C 72,19 H 5,60 OCH₃ 14,36%
Gef. „ 72,09 „ 5,89 „ 14,55%

1-Oxy-2-acetylaceto-4-methoxy-naphthalin (IX): 1,2 g Naphtol VIII wurden unter Rühren und Wasserausschluss mit 6 g reinem Essigester und 0,8 g Natriumhydrid bei 0° behandelt. Es setzte sofort stürmische Reaktion unter Rotfärbung des Reaktionsgemisches ein. Anschliessend wurde ½ Std. bei 0°, 1 Std. bei 20° gerührt und dann die Temperatur langsam gesteigert. Bei 80° trat nochmals starke Wasserstoffentwicklung ein. Man hielt 1 Std. bei 100° und anschliessend 16 Std. bei 20°. Das Reaktionsgut wurde nun mit 200 g Eis und 2 cm³ Eisessig zersetzt und nach längerem Stehen das ausgeschiedene Produkt abgesaugt. Nach dem Umlösen aus Alkohol erhielt man gelb gefärbte Prismen vom Smp. 114—115° (0,904 g; 63%).

C₁₅H₁₄O₄ (258,11) Ber. C 69,74 H 5,47% Gef. C 69,98 H 5,55%

2-Methyl-4'-methoxy-[naphto-1', 2':6,5-pyron-(4)] (X): 0,854 g IX wurde, wie früher beschrieben, mit Essigsäure-Salzsäure cyclisiert. Nach dem mehrmaligen Umlösen aus Alkohol-Wasser-Gemisch und Alkohol schmolz das schwach gelblich gefärbte Pyron X bei 170°. Ausbeute 0,422 g (53%).

C₁₅H₁₂O₃ (240,10) Ber. C 74,97 H 5,04% Gef. C 74,98 H 5,20%

Synthese des 2-Methyl-[naphto-2', 3':5,6-pyron-(4)] (XI) und der 2-[Naphto-2', 3':5,6-pyron-(4)]-carbonsäure (XIV).

2-Methoxy-3-naphtoësäure²⁾: 50 g 2-Oxy-3-naphtoësäure hat man in 250 cm³ Aceton und 250 cm³ Wasser gelöst und unter Röhren mit 320 g Dimethylsulfat und

¹⁾ C. J. P. Spruit, R. 66, 655 (1947).

²⁾ Vgl. K. v. Auwers & A. Fröhling, A. 422, 192 (1921).

2000 cm^3 20-proz. Natronlauge methyliert. Anschliessend wurde auf stark alkalische Reaktion gebracht und 2 Std. auf $90\text{--}100^\circ$ erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde angesäuert und die ausgefallene 2-Methoxy-3-naphtoesäure aus Alkohol umgelöst. 48 g vom Smp. $132\text{--}133^\circ$.

2-Methoxy-3-naphtoylchlorid. In Abänderung der Literaturangabe¹⁾ haben wir 45 g 2-Methoxy-3-naphtoesäure mit 200 cm^3 gereinigtem Thionylchlorid 1 Std. zum Sieden erwärmt. Vom überschüssigen Thionylchlorid wurde im Vakuum befreit und das Säurechlorid bei $131\text{--}132^\circ$ unter $0,01\text{ mm}$ Druck als gelbliches, erstarrendes Öl destilliert. Es war zur Weiterverarbeitung bereits genügend rein. Ausbeute 29,5 g.

2-Methoxy-3-acetyl-naphthalin: Aus 6,75 g Magnesiumspänen in Äther wurden mit 50 g Methylbromid das Grignard-Reagens bereitet. Anschliessend hat man 25,8 g wasserfreies Cadmiumchlorid zugesetzt und so lange unter Röhren zum Sieden erhitzt, bis der Gilman-Test negativ ausfiel. Nun wurde der Äther durch Benzol verdrängt und unter gutem Röhren bei 0° 29 g 2-Methoxy-3-naphtoylchlorid in 60 cm^3 Benzol zugesetzt. Nach 2ständigem Kochen wurde wie üblich aufgearbeitet und das 2-Methoxy-3-acetyl-naphthalin bei $110\text{--}115^\circ$ (Luftbadtemperatur) unter $0,05\text{ mm}$ als bald erstarrendes Öl destilliert. Ausbeute 15,1 g (58%). Smp. $47\text{--}48^\circ$. Diese Vorschrift führt zu besseren Ausbeuten als diejenige mit Zinkmethyl-jodid¹⁾.

2-Oxy-3-acetylnaphthalin: Die Entmethylierung des oben aufgeführten Äthers haben wir nach den Literaturangaben²⁾ mit Aluminiumchlorid in Benzol ausgeführt (90%). Erhitzen mit Pyridiniumchlorid ($1\frac{1}{4}$ Std.; 180°) führte zu geringerer Ausbeute. Smp. des 2-Oxy-3-acetylnaphthalins 112° .

3-Acetylacet-2-oxy-naphthalin (XI): 2 g 2-Oxy-3-acetylnaphthalin in 15 cm^3 reinem Essigester wurden mit 3 g pulverisiertem Natrium versetzt. Nach dem Abklingen der stürmischen Reaktion hat man 2 Std. zum Sieden erwärmt, nochmals 0,6 g Natrium und 9 cm^3 Essigester zugefügt und weitere 10 Std. erhitzt. Nach dem Stehen über Nacht wurde mit eiskalter verd. Essigsäure zersetzt und das ausgefallene Diketon XI aus Äther umkristallisiert. Ausbeute 1,72 g (70%). Smp. der gelben Nadelchen 128° .



2-Methyl-[naphto-2',3':5,6-pyron-(4)] (XII) wurde aus XI, wie früher beschrieben, hergestellt. Smp. der schwach gelben Nadeln nach mehrmaligem Umlösen aus Alkohol-Wasser $135,5^\circ$. Aus 0,5 g Diketon erhielt man 0,435 g (94%) XII.



[3'-Oxy-naphtoyl-(2')]-brenztraubensäure-äthylester (XIII): 2 g 2-Oxy-3-acetyl-naphthalin wurden unter Röhren und zeitweiliger Eiskühlung mit 9 g reinem Oxalsäurediäthylester und 1,5 g Natriumhydrid³⁾ umgesetzt. Man hielt anschliessend 2 Std. bei 0° und erwärmt vorsichtig auf 100° , wobei bei etwa 80° nochmals eine starke Wasserstoffentwicklung auftrat. Nach halbstündigem Erhitzen und Stehen über Nacht bei 20° wurde unter Röhren mit 200 g Eis und $4,5\text{ cm}^3$ Eisessig zersetzt. Der kristalline Niederschlag wurde mehrmals aus Äther umgelöst. Smp. der farblosen Prismen 129° . Ausbeute 2,22 g (72%).



2-[Naphto-2',3':5,6-pyron-(4)]-carbonsäure (XIV): 1,8 g Diketoester XIII hat man mit 20 cm^3 Eisessig und 10 Tropfen konz. Salzsäure 10 Min. zum Sieden erhitzt. Anschliessend wurde mit 10 cm^3 warmer 4-n. Schwefelsäure versetzt und während 10 Std. auf dem Wasserbad verseift. Nach dem Abkühlen wurde die Säure XIV abgesaugt und aus Methanol (Norit!) und Alkohol umkristallisiert. Smp. der gelben Kristalle 273° (Zers.). Ausbeute 1,05 g (69,5%).



¹⁾ K. Fries & K. Schimmelschmidt, B. **58**, 2835 (1925).

²⁾ Vgl. K. v. Auwers & A. Fröhling, A. **422**, 192 (1921).

³⁾ J. Schmutz, H. Lauener, R. Hirt & M. Sanz, Helv. **34**, 767 (1951).

2-Methyl-[naphto-1',2':6,5-pyron-(4)] (XV): Dieses Chromon haben wir im wesentlichen nach den Angaben von G. Wittig¹⁾ dargestellt. Smp. nach mehrmaligem Umlösen aus Alkohol-Wasser und Sublimation bei 120—130° (Luftbadtemperatur) unter 0,005 mm: 179° (farblose Nadeln).

$C_{14}H_{10}O_2$ (210,08) Ber. C 79,97 H 4,80% Gef. C 79,98 H 5,06%

2-[Naphto-1',2':6,5-pyron-(4)]-carbonsäure XVI: Diese Chromoncarbonssäure ist schon von v. Kostanecki beschrieben worden²⁾. Das zu ihrer Herstellung benötigte Zwischenprodukt (1'-Oxy-2'-naphtoyl)-brenztraubensäure-äthylester stellten wir aus dem 1-Oxy-2-acetylnaphtalin und Oxalsäureester mit Natriumhydrid als Kondensationsmittel dar. Ausbeute 82%. Orange-gelbe Kristalle vom Smp. 108—109° (2,1 g; 68%).

$C_{16}H_{14}O_5$ (286,11) Ber. C 67,10 H 4,93% Gef. C 67,14 H 5,43%

Der Ringschluss zum Pyron XVI und die Verseifung der Estergruppe wurden wie oben beschrieben ausgeführt. Ausbeute 94% an fast farblosen Kristallen vom Smp. 268° (Zers.).

$C_{14}H_8O_4$ (240,07) Ber. C 69,98 H 3,36% Gef. C 69,69 H 3,79%

Versuche mit Eugenin.

200 mg 2-Methyl-5,7-dioxychromon, hergestellt nach Venkataraman³⁾, wurden in 7 cm³ Aceton gelöst und unter Rühren in kleinen Portionen während 16 Std. abwechselungsweise mit 4 cm³ Dimethylsulfat und 17 cm³ 20-proz. wässriger Kaliumcarbonatlösung behandelt. Die ausgefallenen Kristalle (196 mg) wurden abgesaugt und im Hochvakuum destilliert. Smp. 115—117°; keine Erniedrigung im Gemisch mit authentischem Eugenin⁴⁾, rotviolette Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

87 mg Eugenin hat man, wie beim Eugenitin⁵⁾ beschrieben, mit 25 cm³ 3-proz. wässriger Kalilauge gespalten. Man erhielt 49,1 mg (60,3%) Aceton-p-nitrophenylhydrazon vom Smp. 147°.

87,5 mg Eugenin, 96 mg reines Piperonal, 2 cm³ absolutes Methanol und 1,7 cm³ Natriumäthylatlösung (100 mg Natrium in 5 cm³ Methanol) wurden unter Wasserausschluss 40 Min. zum Sieden erhitzt. Die Aufarbeitung lieferte nur unverändertes Ausgangsmaterial (Schmelz- und Mischschmelzpunkt).

Zusammenfassung.

Es wird die Herstellung folgender neuer Chromone beschrieben: 2,3'-Dimethyl-[naphto-1',2':5,6-pyron-(4)], 2-Methyl-4'-methoxy-[naphto-1',2':6,5-pyron-(4)], 2-Methyl-[naphto-2',3':5,6-pyron-(4)] und 2-[Naphto-2',3':5,6-pyron-(4)]-carbonsäure.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ G. Wittig, F. Bangert & H. E. Richter, A. **446**, 155 (1926).

²⁾ St. v. Kostanecki & G. Froemsdorff, B. **35**, 859 (1902).

³⁾ K. C. Gulati, S. R. Seth & K. Venkataraman, Soc. **1934**, 1765.

⁴⁾ Helv. **31**, 1603 (1948).

⁵⁾ Helv. **32**, 813 (1949).