Höhere Terpenverbindungen IV ¹⁾. Synthese des Cadalins

von

L. Ruzicka und C. F. Seidel.

(13. III. 22.)

In vorhergehenden Abhandlungen¹⁾ wurde Gewinnung und Abbau des als Dehydrierungsprodukt von Sesquiterpenverbindungen erhaltenen Naphtalinkohlenwasserstoffs Cadalin beschrieben. Einfache Überlegungen zeigten, dass auch bei einem günstigen Verlauf der Abbaureaktionen der genaue Bau des Cadalins nur sehr schwierig zu ermitteln wäre, so dass wir uns entschlossen, zur rascheren Aufklärung gleichzeitig den Weg der Synthese zu beschreiten.

Von den vielen für die Formel des Cadalins in Betracht kommenden Möglichkeiten schien uns als besonders wahrscheinlich der dem aliphatischen Sesquiterpenalkohol Farnesol entsprechende Naphtalinkohlenwasserstoff, dessen Gerüst zugleich aus einer regelmässigen Aneinanderlagerung von Isoprenresten besteht. Zur Synthese einer derartigen Verbindung schlugen wir folgenden Weg ein.

Farnesol

Naphtalinkörper

Nach Wallach²⁾ entsteht bei der Umsetzung des Carvons (I) mit Bromessigester und Zink, über das Wasserabspaltungsprodukt (II) des primär gebildeten Oxyesters, der 1-Methyl-4-isopropyl-phenyl-2-

¹⁾ Vergl. I. Mitt. Helv. 4, 505 (1921), sowie die III. Mitt. Helv. 5, 345 (1922).

²⁾ A. 314, 162 (1900).

essigester (III). Nach der *Bouveault*'schen Methode konnten wir daraus in guter Ausbeute den primären Alkohol IV gewinnen, und diesen weiter durch Erhitzen mit Eisessig-Bromwasserstoff in das zugehörige Bromid überführen. Der bei der Einwirkung des letzteren auf Natrium-methylmalonester entstandene Ester V lieferte nach Verseifung und Destillation die α -Methyl- γ -(1-Methyl-4-isopropyl-phenyl-2)-buttersäure (VI). Das weiter mittels Thionylchlorid hergestellte Säurechlorid ergab beim Behandeln mit Aluminiumchlorid das 1,6-Dimethyl-4-isopropyl-5-keto-tetrahydronaphtalin (VII) und dieses wurde durch Reduktion

in den Alkohol VIII übergeführt. Beim Erhitzen desselben mit einem Atom Schwefel entsteht glatt durch Dehydrierung und gleichzeitige Wasserabspaltung das 1,6-Dimethyl-4-isopropyl-naphtalin, welches in allen Eigenschaften mit dem durch Dehydrierung des Cadinens und anderer Sesquiterpenverbindungen gewonnenen Cadalin vollständig übereinstimmt. Ausschlaggebend für den Identitätsnachweis waren

hauptsächlich die Schmelzpunkte und Mischproben der Pikrate und Styphnate.

Die so klargelegte Konstitution des Cadalins führt zu wichtigen Schlussfolgerungen für die Chemie der Sesquiterpenverbindungen, die in der vorhergehenden Abhandlung ausführlicher erörtert wurden.

Experimenteller Teil.

Darstellung des 1-Methyl-4-isopropyl-phenyl-2-essigsäure-äthylesters (III).

Zu 120 gr (1,1 Mol) durch Erhitzen mit etwas Jod aktivierten Zinkspänen, die mit 100 cm³ Benzol überschichtet waren, wurde eine Lösung von 253 gr Carvon und 281 gr Bromessigsäure-äthylester (je 1 Mol) zugetropft und am kochenden Wasserbade erhitzt, so dass die Reaktionslösung immer im kräftigen Sieden blieb. Zum Schluss wurde noch einige Stunden gekocht, bis fast alles Zink gelöst war. Aufgearbeitet wurde durch Versetzen mit Eiswasser und Salzsäure, Abtrennen der Benzollösung, Trocknen derselben mit Natriumsulfat und Fraktionieren des Reaktionsgemisches bei 12 mm Druck. Neben dem Vorlauf, der zum Teil aus unverändertem Carvon besteht, siedeten 130 gr des Reaktionsprodukts bei etwa 130—140° und 160 gr bei 140—160°. Auch mit den höher siedenden Anteilen geht noch etwas Wasser mit über, herrührend vom Übergang des primär vorliegenden Oxyesters in die ungesättigten Ester.

Wallach¹⁾ erwähnt auch, ein unscharf siedendes Reaktionsprodukt erhalten zu haben, das bei der Verseifung und Destillation die bei 69-70° schmelzende 1-Methyl-4-isopropyl-phenyl-2-essigsäure (entspr. Formel III) liefert. Da es uns darum zu tun war, möglichst einfach den Äthylester dieser Säure zu erhalten, so kochten wir das oben erhaltene gegen Brom ungesättigte Estergemisch (zur vollständigen Umlagerung des Anteils am alicyclischen Ester II in das Benzolderivat) 24 Stunden mit einer Auflösung von 75 gr konzentrierter Schwefelsäure in 500 gr 94-proz. Alkohols. Nach dem Versetzen mit Wasser, Aufnehmen in Äther und Schütteln mit Sodalösung (worin sich nur geringe Mengen saurer Produkte lösten) wurden die neutralen Teile im Vakuum destilliert. Neben einem Vorlauf siedeten jetzt über 200 gr bei ca. 145° (12 mm) als gelbliches Öl, das nur noch unbedeutende Mengen Brom entfärbt und sonach aus dem annähernd reinen Ester III besteht.

¹⁾ A. 314, 162 ff. (1900).

β-(1-Methyl-4-isopropyl-phenyl-2)-äthylalkohol (Formel IV).

50 gr des Esters III wurden in 50 cm³ absolutem Alkohol gelöst, dazu 70 gr Natrium eingetragen und unter Rühren mit der Turbine und Erwärmen im Ölbad auf etwa 130°, während drei Stunden 550 cm³ Alkohol zugetropft. Nachdem sich alles Natrium gelöst hatte, wurde etwa 100 cm³ Wasser zugesetzt und noch kurze Zeit zur Verseifung des unveränderten Anteils des Esters gekocht. Die Hauptmenge des Äthylalkohols wurde mit Wasserdampf abgeblasen. Der Rückstand wurde mit Wasser auf etwa ein Liter aufgefüllt und mehrmals mit Äther ausgezogen. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und dann im Vakuum destilliert. Der Alkohol IV geht dabei fast vollständig (= 26 gr) bei 145—150° (12 mm) als farbloses, dickflüssiges Öl über, das nur einen schwachen und im Gegensatz zum Phenyläthylalkohol wenig charakteristischen Geruch besitzt. Die Substitution im Benzolring durch die beiden Alkylgruppen ist also für die Geruchsqualität nachteilig.

0,1621 gr Subst. gaben 0,4795 gr CO₂ und 0,1483 gr H₂O

C ₁₂ H ₁₈ O	Ber. C 80,85	H 10,16 %
	Gef. „ 80,71	„ 10,23 %

Bromid. 26 gr des Alkohols IV wurden mit 160 gr 30-proz. Bromwasserstoff-Eisessig im Bombenrohre 16 Stunden auf 100° erhitzt. Die vorher klare Lösung war nun in zwei Schichten getrennt. Durch Eingiessen in Wasser, Aufnehmen in Äther, Schütteln der ätherischen Lösung mit Sodalösung und schliesslich Destillieren des vorher über Natriumsulfat getrockneten Produkts im Vakuum wurden etwa 30 gr des bei 145—148° (12 mm) als farbloses Öl siedenden Bromids (entspr. Formel IV) gewonnen. Eine Mittelfraktion wurde analysiert.

0,1528 gr Subst. gaben 0,1187 gr AgBr

C ₁₂ H ₁₇ Br	Ber. Br 33,15	Gef. 33,07 %
------------------------------------	---------------	--------------

Methyl-β-(1-methyl-4-isopropyl-phenyl-2)-äthylmalonsäure-äthylester (Formel V).

Zu 2,5 gr gepulverten Natriums wurde eine Lösung von 17,4 gr Methyl-malonsäure-äthylester in 100 cm³ trockenem Benzol zugegeben und zwei Tage stehen gelassen. Die erstarrte Masse wurde mit 16 gr des oben erhaltenen Bromids versetzt und sieben Stunden am Wasserbad gekocht. Zur Aufarbeitung wurde mit Wasser digeriert und das

in Benzol gelöste Reaktionsgemisch im Vakuum fraktioniert. Neben einem beträchtlichen Vorlauf von Nebenprodukten und teilweise unveränderten Ausgangsstoffen siedeten 10,5 gr als dickflüssiges Öl bei 200—210° (12 mm) und bestehen nach der Analyse eines bei nochmaliger Destillation entnommenen Mittellaufes (205°, 12 mm) aus dem Dicarbonester V.

0,1716 gr Subst. gaben 0,4499 gr CO₂ und 0,1392 gr H₂O

C ₂₀ H ₃₀ O ₄	Ber. C 71,81	H 9,04 %
	Gef. „ 71,53	„ 9,07 %

Eine analoge Durchführung der Reaktion in absolut alkoholischer Lösung ergab eine etwas geringere Ausbeute am gewünschten Produkt.

α-Methyl-γ-(1-methyl-4-isopropyl-phenyl-2)-buttersäure (Formel VI).

17 gr des Dicarbonesters V wurden mit einer Lösung von 5 gr Natrium in 100 cm³ Alkohol eine halbe Stunde gekocht, wobei das schwer lösliche Natriumsalz der Dicarbonsäure als Pulver ausfiel. Nach dem Verdampfen des Alkohols wurde der Rückstand in Wasser gelöst, mit Salzsäure übersättigt und mit Äther ausgezogen. Die im Äther gelöste Dicarbonsäure wurde im Vakuum destilliert, wobei unter Kohlendioxydabspaltung die Monocarbonsäure VI (= 10 gr) bei 200° bis 201° (11 mm) als dickflüssiges, farbloses Öl überging. Die Mittelfraktion von einer nochmaligen Destillation wurde analysiert.

0,1728 gr Subst. gaben 0,4879 gr CO₂ und 0,1472 gr H₂O

C ₁₅ H ₂₂ O ₂	Ber. C 76,92	H 9,40 %
	Gef. „ 77,03	„ 9,53 %

Chlorid. 10 gr der Säure VI wurden mit 8 gr Thionylchlorid in 30 cm³ Benzol einige Stunden gekocht und nach dem Aufhören der Chlorwasserstoffentwicklung im Vakuum abgesaugt; der Rückstand wurde destilliert. Der Siedepunkt des als ziemlich dünnflüssiges Öl erhaltenen Säurechlorids (= 10 gr) liegt bei etwa 165° (11 mm).

Synthetisches Cadalin (1,6-Dimethyl-4-isopropyl-naphtalin) (Formel IX).

6 gr feingepulverten Aluminiumchlorids wurden mit etwas Petroläther überschichtet und dazu die oben gewonnenen 10 gr des Säurechlorids VI in 30 cm³ Petroläther unter Umschütteln in einigen Portionen zugegeben. Es tritt bald Reaktion unter teilweiser Verflüssigung und Dunkelfärbung des Aluminiumchlorids ein. Durch mehrstündiges Kochen am Wasserbade bis zur Beendigung der Chlorwasserstoffentwicklung wurde die Umsetzung vervollständigt. Nach dem Versetzen mit

Eiswasser und verdünnter Salzsäure wurde die Petrolätherlösung abgetrennt, und mit Sodalösung gewaschen; die neutralen Produkte wurden im Vakuum destilliert. Neben einem geringen Vorlauf und Nachlauf siedet die Hauptmenge (6 gr) bei 160—170° (12 mm) als chlorfreies, farbloses Öl, das aus dem 1,6-Dimethyl-4-isopropyl-5-keto-tetrahydronaphtalin besteht. Die Gesamtmenge des Ketons wurde in wenig absolutem Alkohol gelöst, mit 9 gr Natrium versetzt und unter Erwärmen auf 130° etwa 90 cm³ absol. Alkohol allmählich zugegeben. Die Hauptmenge des Äthylalkohols wurde mit Wasserdampf abgeblasen und der Rückstand nach dem Verdünnen mit Wasser mit Äther ausgeschüttelt. Das in Äther gelöste Reduktionsprodukt siedet unscharf zwischen etwa 130—170° (12 mm). Der zähe Destillationsrückstand (ca. 1/3 des Produkts) besteht wohl aus dem Pinakon des Ketons VII. Das etwa 4 gr betragende Destillat scheint aus einem Gemisch des Alkohols VIII mit dem entsprechenden Wasserabspaltungsprodukt — dem Dihydronaphtalinkörper — zusammengesetzt zu sein, da es gegen Brom ungesättigt ist. Auf eine Reinigung desselben wurde verzichtet, da bei der folgenden Dehydrierung sowohl aus dem Alkohol wie aus dem Dihydronaphtalinkörper das gleiche Reaktionsprodukt zu erwarten war.

3,9 gr des so erhaltenen Gemisches wurden mit 0,85 gr (= 1 1/3 Mol) Schwefel einige Stunden von 180—210° erhitzt, wobei Schwefelwasserstoff abgespalten wird. Das Reaktionsprodukt wurde in Äther aufgenommen, wobei etwas Schwefel ungelöst bleibt und im Vakuum destilliert. Das erhaltene Öl wurde nochmals über Natrium destilliert, wobei 2,3 gr eines bei 145—155° (12 mm) siedenden Öls übergehen, das schon aus ziemlich reinem Cadalin besteht.

Zur völligen Reinigung wurde obiges Öl mit 2 gr Trinitroresorcin in heisser, konzentrierter alkoholischer Lösung versetzt und das nach dem Erkalten abgeschiedene Styphnat abfiltriert und mit Alkohol nachgewaschen. Durch Erwärmen mit Ammoniak wurde der Kohlenwasserstoff regeneriert, mit Äther ausgezogen und nach dem Schütteln der ätherischen Lösung mit verdünnter Natronlauge und Trocknen über Calciumchlorid im Vakuum destilliert. Das ganze Produkt (= 0,75 gr) siedet als farbloses, schwefelfreies Öl bei 155—156° (11 mm), $n_D^{19} = 1,582^1$.

0,0901 gr Subst. gaben 0,2996 gr CO₂ und 0,0758 gr H₂O

C ₁₅ H ₁₈	Ber. C 90,84	H 9,16 %
	Gef. „ 90,71	„ 9,41 %

¹) Die Daten des Cadalins aus Cadinen waren: Sdp. 157-158° (12 mm), $n_D^{19} = 1,585$, Ruzicka und Meyer, Helv. 4, 508 (1921).

Pikrat. 0,6 gr des reinen Cadalins wurden mit 0,7 gr Pikrinsäure in alkoholischer Lösung ins Pikrat verwandelt. Dieses wird nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol in Form dunkel orangegefärbter Nadelchen (gleich wie das Cadalinpikrat aus Cadinen) erhalten, die bei 114° bis 115° schmelzen und bei nochmaligem Umkrystallisieren den Smp. nicht ändern. Auch gemischt mit dem gleich schmelzenden Cadalinpikrat aus Cadinen¹⁾ bleibt der Smp. unverändert.

0,0850 gr Subst. gaben 0,1854 gr CO₂ und 0,0402 gr H₂O

C ₂₁ H ₂₁ O ₇ N ₃	Ber. C 59,02	H 4,92 %
	Gef. „ 59,50	„ 5,29 %

Styphnat. Der aus obigem Pikrat mit Ammoniak regenerierte Kohlenwasserstoff (= 0,4 gr) ergab mit 1 Mol. Trinitroresorcin in alkoholischer Lösung ein Styphnat, das nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Alkohol als gelbe Nadelchen erhalten wurde, und scharf bei 139° schmolz. Die Mischprobe mit dem gleich schmelzenden Produkt des Cadalins aus Cadinen¹⁾ ergab keine Depression.

0,1018 gr Subst. gaben 0,0634 gr Diammoniumstyphnat²⁾

C ₂₁ H ₂₁ O ₈ N ₃	Trinitroresorcin	Ber. 55,31 %
	„	Gef. 54,71 %

Zürich, Chem. Institut der Eidg. Techn. Hochschule.

¹⁾ Helv. 4, 509 (1921).

²⁾ Vergl. die Arbeitsmethode, S. 365.