

Zur Darstellung von Polymethoxy-*o*-phthalaldehydsäuren

Von Eturô MAEKAWA und Seiko NAN'YA

(Eingegangen am 18. Mai 1959)

Polymethoxyphthalaldehydsäuren sind von Bedeutung, weil sie durch Grignardreaktion mit Methylmagnesiumjodid 3-Methylphthalide geben, die als Ausgangsprodukte zur Darstellung von Seeigelfarbstoffen interessant sind¹⁾. Edwards, Perkin und Stoye²⁾ oxydierten Mekonin mit Braunstein in verdünnter Schwefelsäure zur Opionsäure. Es ist aber schwierig, die Oxydation genau zu kontrollieren. Stevens und Robertson³⁾ versuchten, 5.6-Methyldioxyphthalid mit Bleidioxyd oder Chromsäure zu 4.5-Methyldioxyphthalaldehydsäure zu oxydieren, konnten jedoch keine günstigen Ergebnisse bekommen. Da der Phthalidring im alkalischen Medium geöffnet wird, kann man die Oxydation besser alkalisch durchführen. Obgleich in den stark alkalischen Lösungen die durch Oxydation zuerst entstandene Phthalaldehydsäure sogar die Neigung zeigt⁴⁾, durch Cannizarosche Reaktion zu Phthalsäure und Phthalalkoholsäure, nämlich dem Ausgangsprodukt, zu disproportionieren, scheinen die Phthalide in schwach alkalischen Medien leicht zu Phthalaldehydsäuren oxydiert zu werden. Blair, Brown und Newbold⁵⁾ erhielten z. B. aus Mekonin bzw. 5.6.7-Trimethoxyphthalid (XIII) und Dimethylamin in Alkohol bei Raumtemperatur 2-Hydroxymethyl-5.6-dimethoxy- bzw. 2-Hydroxymethyl-4.5.6-trimethoxybenzoesäuredimethylamid, das durch Chromsäureoxydation in Eisessig in der Kälte und durch anschließende Verseifung mit verdünnter Salzsäure Opionsäure bzw. 4.5.6-Trimethoxyphthalaldehydsäure (XIV) in etwa 40%-iger Ausbeute ergab. Andererseits wird aus 3-Bromphthalid durch Hydrolyse mit Wasser *o*-Phthalaldehydsäure leicht hergestellt⁶⁾, welcher man aus Phthalid durch direktes Bromieren bei erhöhter Temperatur⁶⁾ oder durch Versetzen mit

N-Bromsuccinimid (abgekürzt NBS) nach Hirshberg, Lavie und Bergmann⁷⁾ in guten Ausbeuten erhalten kann. Zur Darstellung der Polymethoxyphthalaldehydsäuren scheint sich das direkte bromieren schlechter zu eignen als das Verfahren mit NBS, weil die Gefahr darin besteht, daß der, während der Reaktion der Phthalide mit Brom entwickelte Bromwasserstoff bei der Reaktionstemperatur, nämlich bei 130~150°C, die Methoxygruppe abspaltet. Brown und Newbold⁸⁾ erhielten durch die Methode mit NBS *m*-Opionsäure und 4.5-Methyldioxyphthalaldehydsäure aus den entsprechenden Phthaliden in guten Ausbeuten, erwähnten jedoch, daß diese Reaktion auf die Phthalide, die, wie Mekonin, am Benzolkern leicht substituierbare Stelle besitzen, im allgemeinen nicht anwendbar ist⁵⁾. Nach der in der Literatur beschriebenen Vorschrift^{7,8)} mit etwa doppelter molekularer Menge an NBS konnte in der früheren Arbeit¹⁾ aus 4.5.6-Trimethoxyphthalid (I) keine erwartete Aldehydsäure (II) erhalten werden, wobei die Reaktion aber nicht weiter probiert wurde. Unter Verwendung von äquimolekularer Menge an NBS wird jedoch 3.4.5.6-Tetramethoxyphthalaldehydsäure (V) aus 4.5.6.7-Tetramethoxyphthalid (IV) in 85%-iger Ausbeute hergestellt¹⁾. Um optimale Bedingungen zur Darstellung der Polymethoxyphthalaldehydsäuren aus den entsprechenden Phthaliden zu finden, wird deren Reaktion mit NBS weiter untersucht.

IV ergibt durch Behandeln mit doppelter molekularer Menge an NBS und durch anschließende Hydrolyse des Produktes mit Wasser in nah-quantitativer Ausbeute 3.4.5.6-Tetramethoxyphthalsäure (VI), deren Konstitution durch Elementaranalyse sowie durch die Bildung des Anhydrids beim Erhitzen und durch IR-Absorptionsspektrum* festgestellt wurde.

1) F. Weygand, H. Weber und E. Maekawa, *Chem. Ber.*, **90**, 1879, (1957).

2) G. A. Edwards, W. H. Perkin und F. W. Stoye, *J. Chem. Soc.*, **127**, 195 (1925).

3) T. S. Stevens und M. C. Robertson, ebenda, **1927**, 2790.

4) G. H. Beckett und C. R. A. Wright, ebenda, **29**, 281 (1876).

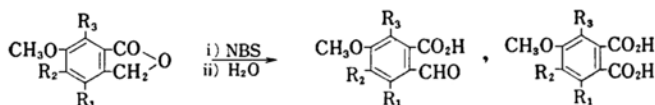
5) J. Blair, J. J. Brown und G. T. Newbold, ebenda, **1955**, 708.

6) R. L. Shrine und E. J. Wolf, „Organic Syntheses“, Col. Vol. 3, John Wiley & Sons, Inc., New York (1955), S. 737.

7) Y. Hirshberg, D. Lavie und E. D. Bergmann, *J. Chem. Soc.*, **1951**, 1030.

8) I. J. Brown und G. T. Newbold, ebenda, **1952**, 4397.

* Für die Aufnahme der IR-Spektren danken wir Herrn Prof. Dr. Y. Ishii (Organ.-Chem. Inst. der Techn. Fak. der Univ. Nagoya) bestens.



- | | | |
|--|---|--|
| I: $R_1=R_2=\text{OCH}_3$, $R_3=\text{H}$ | II: $R_1=R_2=\text{OCH}_3$, $R_3=\text{H}$ | III: $R_1=R_2=\text{OCH}_3$, $R_3=\text{H}$ |
| IV: $R_1=R_2=R_3=\text{OCH}_3$ | V: $R_1=R_2=R_3=\text{OCH}_3$ | VI: $R_1=R_2=R_3=\text{OCH}_3$ |
| VII: $R_1=R_2=\text{H}$, $R_3=\text{OCH}_3$ | VIII: $R_1=R_2=\text{H}$, $R_3=\text{OCH}_3$ | IX: $R_1=R_2=\text{H}$, $R_3=\text{OCH}_3$ |
| X: $R_1=R_3=\text{H}$, $R_2=\text{OCH}_3$ | XI: $R_1=R_3=\text{H}$, $R_2=\text{OCH}_3$ | XII: $R_1=R_3=\text{H}$, $R_2=\text{OCH}_3$ |
| XIII: $R_1=\text{H}$, $R_2=R_3=\text{OCH}_3$ | XIV: $R_1=\text{H}$, $R_2=R_3=\text{OCH}_3$ | |
| XV: $R_1=R_2=\text{OCH}_3$, $R_3=\text{CH}_3$ | XVI: $R_1=R_2=\text{OCH}_3$, $R_3=\text{CH}_3$ | |

Aus I konnte durch Behandeln mit äquimolekularer Menge an NBS und durch anschließende Hydrolyse 3.4.5-Trimethoxyphthalaldehydsäure (II) in einer Ausbeute von 77% hergestellt werden. Unter Verwendung von doppelter molekularer Menge an NBS bildete sich nach der Hydrolyse als Hauptprodukt 3.4.5-Trimethoxyphthalaldehydsäure (III) und daneben auch eine kleine Menge II. Die auf diese Weise hergestellte Aldehydsäure II fällt aus Wasser zum größten Teil als Nadeln aus, die bei 129°C schmelzen, und aus Äthanol oder Chloroform zum größten Teil als Nadeln, die bei 135°C schmelzen. Beide Kristalle unterscheiden sich durch ihr Aussehen sowie durch die Geschwindigkeit der Auflösung in verschiedenen Lösungsmitteln, wobei der höherschmelzende Kristall sich im allgemeinen langsamer löst, ergeben jedoch identisches 2.4-Dinitrophenylhydrazon. Phthalaldehydsäuren können bekanntlich nicht nur als Aldehydsäuren sondern unter Umständen auch als 3-Oxyphthalide reagieren. Opiansäure reagiert z. B. sowohl mit den Aldehydregagenzien als auch mit Alkoholen unter Bildung von 3-Alkoxymekoninen^{9,10}, die in die normalen Ester der Opiansäure übergehen können. Buu-Hoï stellte fest¹¹, daß *o*-Phthalaldehydsäure und ihre kernsubstituierten Derivate nach UV-Spektren in Wasser fast ausschließlich als echte Aldehydsäure, in Chloroform zum größten Teil als 3-Oxyphthalid und in Alkoholen als ein Gleichgewichtsgemisch aus beiden Isomeren existieren. Die IR-Spektren der beiden Kristallarten von II in KBr (Abb. 1 u. 2) unterscheiden sich durch Absorptionen bei 1700~1800 cm⁻¹, sind beide jedoch sehr ähnlich dem der *o*-Phthalaldehydsäure in KBr¹², während das IR-Spektrum der Chloroformlösung von II (Abb. 3) eine dem Phthalidring typische

Bande bei 1768 cm⁻¹ zeigt und keine Bande, die der echten Phthalaldehydsäure zuzuordnen ist. Daher wird angenommen, daß der Unterschied zwischen beiden Kristallarten von der Säure II, die im kristallinen Zustand als echte Phthalaldehydsäure existiert, auf den der Kristallstruktur zurückzuführen ist, obgleich, wie unten erwähnt, der niedrigerschmelzende Kristall nicht fähig ist, durch Grignardreaktion mit Methylmagnesiumjodid 3-Methyl-4.5.6-trimethoxyphthalid zu ergeben.

Die oben beschriebenen Polymethoxyphthalsäuren, nämlich III und VI, reagieren mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin viel schneller als Phthalsäure selbst unter Bildung der 2.4-Dinitrophenylhydrazone ihrer Anhydride.

Gegen die Meinung von Blair u. a.⁵⁾ ergibt Mekonin (VII) Opiansäure in relativ guter Ausbeute unter Verwendung von äquimolekularer Menge an NBS und 3.4-Dimethoxyphthalsäure (IX) mit doppelter Menge an NBS. Zur Darstellung von *m*-Opiansäure (XI) aus X ist auch unsere Vorschrift mit äquimolekularer Menge an NBS besser geeignet als die von Brown u. a.⁸⁾ mit überschüssigem NBS, nach welcher sich beim Nachprüfen in unserem Laboratorium *m*-Hemipinsäure in erheblicher Menge ergab. Auch der aus *m*-Mekonin nach McRae u. a.¹³⁾ hergestellte 5.6.7-Trimethoxyphthalid (XIII) gibt 4.5.6-Trimethoxyphthalaldehydsäure (XIV) bzw. 3.4.5-Trimethoxyphthalsäure (III) je nach der Menge an verwendetem NBS. 4.5.6-Trimethoxy-7-chlormethylphthalid, der aus Gallussäuretrimethyläther nach King und King¹⁴⁾ hergestellt wurde, ergibt durch Reduktion mit Zinkstaub und Essigsäure 4.5.6-Trimethoxy-7-methylphthalid (XV), der durch Versetzen mit äquimolekularer Menge an NBS 3.4.5-Trimethoxy-6-methylphthalaldehydsäure (XVI) ergab. XVI kristallisierte wieder in zwei verschiedenen

9) A. Kirpal, *Ber. dtsch. chem. Ges.*, **60**, 382 (1927).

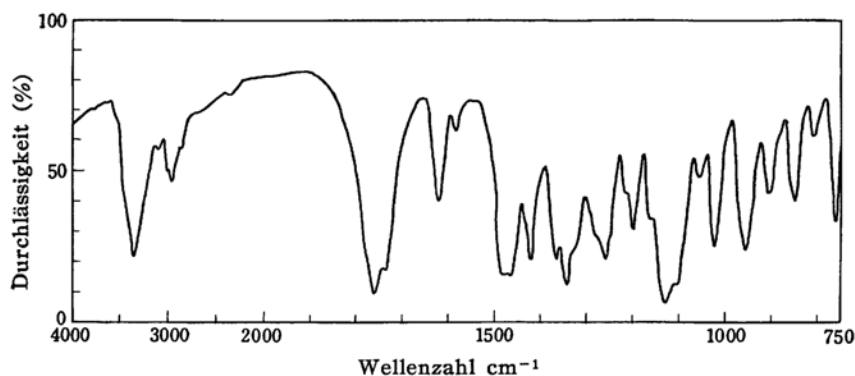
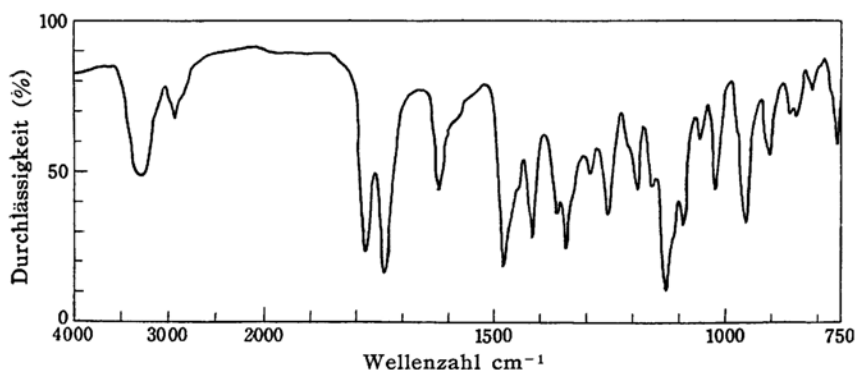
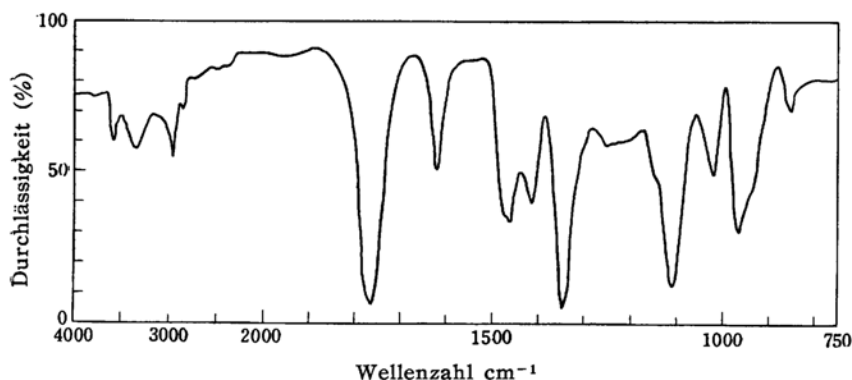
10) W. M. Radionowa und A. M. Fedorowa, ebenda, **59**, 2949 (1926).

11) Buu-Hoï und Lin-Chen Kin, *Compt. rend.*, **209**, 221 u. 346 (1939), **212**, 242 u. 268 (1941).

12) DMS-Kartei, S-Karte Nr. 3423.

13) J. A. McRae, R. B. VanOrder, F. H. Griffith und Th. E. Habgood, *Canadian J. Chem.*, **29**, 482 (1951).

14) F. E. King und T. J. King, *J. Chem. Soc.*, **1942**, 726.

Abb. 1. IR-Absorption der 3.4.5-Trimethoxy-*o*-phthalaldehydsäure (Fp. 129°C).Abb. 2. IR-Absorption der 3.4.5-Trimethoxy-*o*-phthalaldehydsäure (Fp. 135°C).Abb. 3. IR-Absorption der 3.4.5-Trimethoxy-*o*-phthalaldehydsäure (in Chlf.).

Kristallarten von den Schmelzpunkten 114 und 124°C, deren Unterschied nach den IR-Spektren auf dem der Kristallstruktur beruhen muß. Ein Molekül der Verbindung XVI besitzt insgesamt 5 aktive Wasserstoffatome, und seine Reaktionen mit überschüssigem NBS sind sehr komplex; sie werden weiter untersucht.

Die Ergebnisse der NBS-Oxydation der Polymethoxyphthalide sind zusammenfassend in der Tabelle I angegeben.

Aus Phthalaldehydsäure wurden 3-Alkylphthalide durch Grignardreaktion mit Alkylmagnesiumjodiden in guter Ausbeute hergestellt^{15,16)} und andere kernsubstituierte 3-Alkylphthalide können auch auf diese Weise aus den entsprechenden substituierten Phthalaldehydsäuren gewonnen werden^{1,16)}. Bei den polymethoxylierten

15) H. Simonis, E. Marben und E. Mermod, *Ber. dtsch. chem. Ges.*, **38**, 3981 (1905).

16) E. Mermod und H. Simonis, *ebenda*, **41**, 982 (1908).

TABELLE I. NBS-OXYDATION DER POLYMETHOXYPHTHALIDE

Phthalid	Produkte	
	Phthalid : NBS = 1 : 1 (°C)	Phthalid : NBS = 1 : 2 (°C)
I	II, Fp. 129 u. 135 (77%) ^{a)}	III, Fp. 174,5 ^{b)} (51%) u. daneben II (16%)
IV	V, Fp. 98,5 (85%) ^{c)}	VI, Fp. 192,3 (87%)
VII ^{d)}	VIII, Fp. 147,5 ^{e)} (81%)	IX, Fp. 187 ^{f)} (56%) u. daneben VIII (32%)
X ^{d)}	XI, Fp. 184 ^{g)} (48%)	XII, Fp. 204 ^{h)} (28%) u. daneben XI (55%)
XIII	XVI, Fp. 136 ⁱ⁾ (53%)	III, Fp. 174 (43%)
XV	XVI, Fp. 114 u. 124 (50%)	

a) In Klammern Ausbeute; b) G. Bargellini u. a., *Atti Acad. Lincei*, **21** II, 146 (1912), Fp. 174°C; c) Daten aus Lit. 1 zitiert; d) Lösungsmittel Benzol u. CCl₄ (1 : 2 in Volumen); e) Lit. 2, Fp. 150°C; f) Lit. 2, Fp. 187°C; g) Lit. 8, Fp. 187~188°C; h) R. G. Fargher u. a., *J. Chem. Soc.*, **119**, 1724 (1921), Fp. 202°C; i) Lit. 8, Fp. 136°C, Mischprobe mit der höher schmelzenden II zeigte eine Depression von ca. 10°C.

Derivaten, besonders die Opionsäure, nimmt die Ausbeute ab, offenbar weil die Löslichkeit von Polymethoxyphthalaldehydsäuren in Äther viel geringer ist. Es gelang uns also 3-Methyl-4.5.6-trimethoxyphthalid aus der ätherischen Suspension der höherschmelzenden Aldehydsäure II herzustellen. Die niedrigerschmelzende II war unter allen Bedingungen—soweit versucht—nicht fähig, mit Methylmagnesiumjodid zu reagieren. Der Unterschied der Reaktivität beider Kristallarten, der auch auf dem der Kristallstruktur beruhen mag, ist jedoch noch nicht völlig aufgeklärt.

Organische Bromide können auch aus den entsprechenden um ein Kohlenstoffatom höheren Carbonsäuresilbersalzen durch Behandeln mit Brom hergestellt werden^{17,18)}. Um andere Möglichkeiten zur Darstellung der 3-Bromphthalide und dadurch die der Darstellung der Phthalaldehydsäuren zu finden, wurde nun die Reaktion des Silbersalzes der aus 3-Trichlormethyl-4.5.6-trimethoxyphthalid hergestellten 4.5.6-Trimethoxyphthalid-3-carbonsäure (XVII)¹⁹⁾ mit Brom probiert. Obgleich XVII in einer äquimolekularen Kalilauge beim Versetzen mit Silbernitrat kein Silbersalz ausfallen läßt, ergibt sie jedoch in einer wässrigen Lösung, die die zweifach-molekulare Menge Kaliumhydroxyd enthält, beim Zusatz des Silbernitrats Disilbersalz der 2-(Hydroxy-carboxy-methyl)-3.4.5-trimethoxybenzoesäure. Da Silbersalze aromatischer Carbonsäuren nach unseren Versuchen im allgemeinen langsamer als Salze aliphatischer Säuren mit Brom unter Decarboxylieren reagieren

und da Salze der α -Hydroxycarbonsäuren Aldehyde geben²⁰⁾, wird das Disilbersalz mit einer äquimolekularen Menge Brom in Tetrachlorkohlenstoff behandelt, wobei 4.5.6-Trimethoxy-7-bromphthalid-3-carbonsäure (XVIII) statt der erwarteten Aldehydsäure II erhalten wird. XVIII enthält ein Molekül Kristallwasser und gibt das Wasser beim Schmelzen ab. Eine andere Konstitutionsmöglichkeit, nämlich 2-(Hydroxy-carboxy-methyl)-3.4.5-trimethoxy-6-brombenzoesäure, wird aber nach dem IR-Absorptionsspektrum, wegen des undeutlichen Schmelzpunktes sowie auf Grund der Tatsache, daß die wasserfreie Säure XVIII viel höher schmilzt als die wasserhaltige, verneint. Die kristallwasserfreie Säure XVIII geht beim Erhitzen in 4.5.6-Trimethoxy-7-bromphthalid über. Die Totalausbeute beträgt auf XVII bezogen ca. 50%. Derselbe Bromphthalid wird auch aus 4.5.6-Trimethoxy-7-aminophthalid, der aus XVII über 4.5.6-Trimethoxyphthalid und 4.5.6-Trimethoxy-7-nitrophthalid hergestellt wurde¹⁾, nach Sandmeyer hergestellt, wobei die Ausbeute auf XVII bezogen höchstens 5% beträgt.

Beschreibung der Versuche

1. **4.5.6-Trimethoxyphthalid (I)**¹⁴⁾.—Ein Gemisch aus 10 g Gallussäuretrimethyläther, 33 ccm 30%-igem Formalin und 9 ccm konz. Salzsäure wurde 20 Min. am Rückfluß erhitzt, 5 g (47%) farblose Nadeln, Fp. 136°C** (aus Äthanol) (Lit.¹⁴⁾ 135~136°C).

2. **4.5.6.7-Tetramethoxyphthalid (IV)**¹⁾.—Eine Lösung von 10 g 3.4.5.6-Tetramethoxyphthalalkohol in 60 ccm Eisessig wurde mit einer Lösung von 8 g Natriumbichromat in 60 ccm Eisessig bei 60°C tropfenweise oxydiert, 3,5 g

17) A. Lüttringhaus und D. Schade, ebenda, **74B**, 1565 (1941).

18) H. Hunsdiecker und Cl. Hunsdiecker, ebenda, **75B**, 291 (1942).

19) R. L. Alimchandani, *J. Chem. Soc.*, **125**, 540 (1924).

20) J. Kleinberg, *Chem. Revs.*, **40**, 381 (1947).

** Schmelzpunkte wurden mikroskopisch bestimmt, aber nicht korrigiert.

(36%) leicht gelbe Nadeln, Fp. 52°C (aus Äther) (Lit.¹⁾ 52°C).

3. **Mekonin (VII)**²⁾.—Ein Gemisch aus 8 g 2,3-Dimethoxybenzoesäure, 35 ccm konz. Salzsäure und 30 ccm 30%-igem Formalin wurde 15 Min. am Rückfluß erhitzt, 2 g (24%) farblose Nadeln, Fp. 101~103°C (aus Wasser) (Lit.²⁾ 102°C).

4. **m-Mekonin (X)**¹³⁾.—50 g Veratrumsäure wurden in 250 ccm Eisessig mit 80 ccm 40%-igem Formalin und 200 g konz. Salzsäure 10 Std. auf 90~95°C und noch 3 Std. auf 100°C erhitzt. 25 g (47%) farblose Nadeln, Fp. 155°C (aus Wasser) (Lit.¹³⁾ 155°C).

5. **5.6.7-Trimethoxyphthalid (XIII)**¹³⁾.—20 g X wurden durch Versetzen mit 10 ccm konz. Schwefelsäure und 140 ccm konz. Salpetersäure zu 8 g 7-Nitro-m-mekonin nitriert, dessen Reduktion in Essigester mit Raney-Nickel 6,5 g 5.6-Dimethoxy-7-aminophthalid [Fp. 181~182°C (aus Äthanol)] ergibt. 5,9 g des Hydrochlorids dieses Amins geben durch Diazotieren mit Natriumnitrit und durch anschließendes Versetzen mit Kaliumjodid 3,5 g 5.6-Dimethoxy-7-jodphthalid [Fp. 169°C (aus Essigsäure)], dessen 3,2 g bei 12-stündigem Kochen in einer methanolischen Lösung von 0,8 g Kalium in Gegenwart von wenig Kupferbronze (Merck) in 2,0 g XIII übergehen, Fp. 136~136,5°C (aus Wasser) (Lit.¹³⁾ 136,6~137°C). Mischprobe mit I zeigte eine Depression von ca. 10°C.

6. **4.5.6-Trimethoxy-7-chlormethylphthalid**¹⁴⁾.—Ein Gemisch aus 10 g Gallussäuretrimethyläther, 33 ccm 30%-igem Formalin und 40 ccm konz. Salzsäure 20 Min. am Rückfluß erhitzt, 6,5 g (51%) farblose Nadeln, Fp. 85°C (aus Äthanol) (Lit.¹⁴⁾ 85°C).

7. **4.5.6-Trimethoxy-7-methylphthalid (XV)**.—5 g der vorstehenden Chlormethylverbindung wurden in 70 ccm Eisessig mit 13,5 g Zinkstaub 30 Min. am Rückfluß gekocht, das Filtrat nach dem Erkalten im Vakuum eingengt und dann mit Wasser versetzt. Der ausgeschiedene Niederschlag wurde aus verdünnter Essigsäure umkristallisiert, 4,4~4,5 g (ca. 90%) farblose Nadeln, Fp. 80~82°C.

*Anal.**** Gef.: C 58,07; H 5,88. Ber. für C₁₂H₁₄O₅·1/2CH₃CO₂H (268,2): C 58,20; H 6,01.

8. **3.4.5-Trimethoxyphthalaldehydsäure (II)**.—4 g I wurden in 350 ccm Tetrachlorkohlenstoff mit 3,2 g NBS in Gegenwart von einer Messerspitze Dibenzoylperoxyd (abgekürzt BPO) unter Bestrahlung mit einer 500W-Wolframlampe 1 Std. am Rückfluß gekocht. Das gebildete Succinimid wurde abgesaugt und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde mit ca. 150 ccm Wasser unter mechanischem Rühren 2 Std. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt, das Reaktionsgemisch abfiltriert und die Lösung langsam abdunsten gelassen. Dabei fielen gelbe Nadeln aus, Ausbeute 3,4 g (77%), Fp. 128,5~129°C (aus Wasser) und Fp. 134~135°C (aus Äthanol oder Chloroform).

Anal. Gef.: C 55,13; H 5,11. Ber. für C₁₁H₁₂O₆ (240,2): C 55,00; H 5,04.

2.4-Dinitrophenylhydrazon.—Orange Nadeln, Fp. 235~236°C (aus 95%-igem Äthanol).

Anal. Gef.: C 48,73; H 4,13; N 13,28. Ber. für C₁₇H₁₆N₄O₉ (420,4): C 48,58; H 3,84; N 13,33.

9. **3.4.5-Trimethoxyphthalsäure (III)**.—11,2 g I wurden in 1000 ccm Tetrachlorkohlenstoff mit 18 g NBS und wenig BPO 1 Std. unter Bestrahlung am Rückfluß gekocht, das gebildete Succinimid abgesaugt und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde mit 150 ccm Wasser 2 Std. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt und das Gemisch noch heiß abfiltriert. Es fielen zuerst 1,3 g (16%) II beim Abkühlen der Lösung und dann 6,6 g (51%) III beim Einengen der Mutterlauge in Prismen aus, Fp. 173,5~174,5°C (aus Wasser) (Lit.¹⁰⁾ 174°C), IR-Absorption in KBr: 1680~1720 cm⁻¹ (breite Bande).

Anhydrid.—Nadeln, Fp. 143~144°C (aus Benzol) (Lit.¹⁰⁾ 143°C), IR-Absorptionen in KBr: 1724 u. 1831 cm⁻¹.

2.4-Dinitrophenylhydrazon des Anhydrids.—Gelbe Nadeln, Fp. 254,5~256°C (aus Äthanol).

Anal. Gef.: C 49,00; H 3,73; N 13,79. Ber. für C₁₇H₁₄N₄O₉ (418,3): C 48,81; H 3,37; N 13,39.

10. **3.4.5.6-Tetramethoxyphthalsäure (VI)**.—1,5 g IV wurden in 30 ccm Tetrachlorkohlenstoff mit 2,1 g NBS und wenig BPO unter Bestrahlung 1 Std. am Rückfluß gekocht und das Gemisch wie vorstehend aufgearbeitet, wobei 1,3 g (86%) VI in farblosen Nadeln erhalten wurden. Fp. 191,7~192,3°C (aus Wasser), IR-Absorption in KBr: 1690~1710 cm⁻¹ (breite Bande).

Anal. Gef.: C 50,43; H 5,00. Ber. für C₁₂H₁₄O₈ (286,2): C 50,35; H 4,93.

Anhydrid bildete sich beim Schmelzen von VI quantitativ, Fp. 137,5~138°C (aus Benzol).

Anal. Gef.: C 53,50; H 4,75. Ber. für C₁₂H₁₂O₇ (268,2): C 53,73; H 4,51.

2.4-Dinitrophenylhydrazon des Anhydrids.—Gelbe Nadeln, Fp. 220,5~221°C (aus Äthanol).

Anal. Gef.: C 48,58; H 3,86; N 12,41. Ber. für C₁₅H₁₆N₄O₁₀ (448,4): C 48,22; H 3,60; N 12,50.

11. **3.4.5-Trimethoxy-6-methylphthalaldehydsäure (XVI)**.—Eine Lösung von 2 g XV in 150 ccm Tetrachlorkohlenstoff wurde mit 2 g NBS und wenig BPO unter Bestrahlung 2 Std. am Rückfluß erhitzt und das Gemisch wie vorstehend aufgearbeitet, 0,98 g (50%) farblose Nadeln, Fp. 114°C (aus Wasser), IR-Absorptionen in KBr: 1690 u. 1703 cm⁻¹, und Fp. 122°C (aus Chloroform), IR-Absorptionen in KBr: 1689 u. 1703 cm⁻¹.

Anal. Gef.: C 56,44; H 4,88. Ber. für C₁₂H₁₄O₆ (254,2): C 56,69; H 4,55.

2.4-Dinitrophenylhydrazon.—Rote Nadeln, Fp. 214°C (aus 95%-igem Äthanol und Essigester).

Anal. Gef.: C 50,02; H 3,86; N 12,84. Ber. für C₁₅H₁₃N₄O₉ (434,4): C 49,72; H 4,12; N 12,89.

12. **3-Methyl-4.5.6-trimethoxyphthalid**.—Einem Grignardreagens aus 0,50 g Magnesiumspänen und 3,0 g Methyljodid wurde eine Suspension von 1,5 g II vom Fp. 135°C in 500 ccm absolutem Äther unter Eiskühlung zugetropft. Es wurde 1 Std. unter Eiskühlung und noch 1 Std. am Rückfluß umgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eis gegossen und mit 2N Schwefelsäure angesäuert. Die wässrige Schicht wurde mehrmals mit Äther ausgezogen, die ätherische Lösung mit verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung

*** Für Mikroanalysen der Verbindungen sind wir der Zentralen Mikroanalysenstelle der Univ. Kyōto sehr dankbar.

gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Es blieb ein gelbes Fett zurück, das aus Wasser kristallisiert wurde, 0,75 g (49%) farblose Nadeln, Fp. 52°C, IR-Absorption in KBr: 1765 cm^{-1} .

Anal. Gef.: C 60,56; H 5,98. Ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_8$ (238,2): C 60,50; H 5,92.

13. 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Phthalsäureanhydrids.—Gelbe Nadeln, Fp. 280~282°C (aus 95%-igem Äthanol und Essigester).

Anal. Gef.: C 51,09; H 2,62; N 17,65. Ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_8$ (328,2): C 51,23; H 2,46; N 17,07.

14. 4.5.6-Trimethoxyphthalid-3-carbonsäure (XVIII)²⁰.—5 g 3-Trichlormethyl-4.5.6-trimethoxyphthalid wurden in einer Natronlauge aus 5 g Natriumhydroxyd und 20 ccm Wasser 45 Min. erhitzt und das abgekühlte Gemisch mit Salzsäure angesäuert, 3,5 g (90%) farblose Nadeln, Fp. 147~148°C (aus Wasser) (Lit.²⁰ 147~148°C).

15. Disilbersalz der 2-(Hydroxy-carboxy-methyl)-3.4.5-trimethoxybenzoesäure.—Eine Lösung von 2,68 g XVII in einer Kalilauge aus 1,12 g Kaliumhydroxyd und 100 ccm Wasser wurde mit 3,4 g Silbernitrat in 100 ccm Wasser versetzt. Der Niederschlag wurde mit Methanol gewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet, 3,04 g (76%).

Anal. Gef.: Ag 42,75. Ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{Ag}_2\text{O}_8$ (499,8): Ag 43,18.

16. 4.5.6-Trimethoxy-7-bromphthalid-3-carbonsäure (XVIII).—Eine Suspension von 3,0 g vorstehenden Silbersalzes in 100 ccm Tetrachlorkohlenstoff wurde bei ihrem Siedepunkt mit 1,2 g Brom in 20 ccm Tetrachlorkohlenstoff tropfenweise versetzt, das Gemisch mit 150 ccm 0,1 N Bromwasserstoffsäure 10 Min. umgerührt und das Silberbromid abfiltriert (2,70 g). Beim Einengen des Filtrats fielen farblose Nadeln aus, 3,50 g (90%), Fp. 75~90°C (aus Wasser). IR-Absorption in KBr: 1721 cm^{-1} (COOH) u. 1761 cm^{-1} (Phthalid).

Anal. Gef.: C 39,81; H 3,84; Br 22,04. Ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrO}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (365,1): C 39,49; H 3,59; Br 21,89.

Beim Schmelzen bildete sich die wasserfreie XVIII, Fp. 137~138°C.

Anal. Gef.: C 41,40; H 3,32; Br 23,27. Ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrO}_7$ (347,1): C 41,55; H 3,19; Br 23,02.

17. 4.5.6-Trimethoxy-7-bromphthalid (XIX).—2,92 g der wasserfreien XVIII wurden auf 185°C erhitzt, 1,91 g (76%) (nach einer Umkristallisation aus Methanol), Fp. 103~104°C.

18. XIX aus 4.5.6-Trimethoxy-7-aminophthalid.

—Eine Lösung von 4 g 4.5.6-Trimethoxy-7-aminophthalid¹⁾ in 3 ccm konz. Schwefelsäure und 20 ccm Wasser wurde mit 2 g festem Natriumnitrit diazotiert, die überschüssige salpetrige Säure mit Harnstoff zersetzt, das Gemisch mit 2,4 g Kupfer(I)-bromid mit überschüssiger Bromwasserstoffsäure versetzt und dann erhitzt. Das dabei getrennte Öl wurde nach dem Erkalten aus Methanol kristallisiert, 1,5 g (29%), farblose Nadeln, Fp. 103~104°C. Mischschmelzpunkt mit dem obenstehenden Präparat 103~104°C.

Zusammenfassung

Polymethoxyphthalaldehydsäuren wurden aus den entsprechenden Phthaliden durch Bromieren mit äquimolekularer Menge an NBS und durch anschließende Hydrolyse der Produkte in guten Ausbeuten hergestellt, während die Verwendung von überschüssigem Reagens Phthalsäuren ergab. 3.4.5-Trimethoxyphthalaldehydsäure existiert in Chloroformlösung als 3-Hydroxy-4.5.6-trimethoxyphthalid und fällt aus den Lösungen als echte Phthalaldehydsäure in zwei verschiedenen Kristallarten aus, von denen nur die höher schmelzende durch Grignardreaktion mit Methylmagnesiumjodid 3-Methyl-4.5.6-trimethoxyphthalid ergeben konnte. Das aus 4.5.6-Trimethoxyphthalid-3-carbonsäure hergestellte Disilbersalz ergab durch Versetzen mit Brom statt der erwarteten Phthalaldehydsäure das 7-Bromderivat.

Herrn Prof. Dr. F. Weygand, München sagen wir an diesser Stelle unseren aufrichtigsten Dank für seine Anleitung und Anregung zu vorstehender Arbeit. Dem Unterrichtsministerium Japan sind wir für seine Unterstützung dieser Arbeit durch eine Beihilfe für individuelle Forschung 1958 zum Dank verpflichtet.

Technisch-Chemisches Institut der
Technischen Hochschule Nagoya
Shôwa-ku, Nagoya