

59. Friedrich Weygand, Kurt Vogelbach und Konrad Zimmerman: Synthesen von 2,3-Dioxy-naphthochinonen aus substituierten *o*-Phthalaldehyden und Glyoxal.

(Eingegangen aus Heidelberg am 15. Januar 1947.)

Durch Oxydation von substituierten *o*-Xylolen mit Chromsäure-anhydrid in Essigsäureanhydrid-Schwefelsäure nach Thiele und Winter gelang die Darstellung von substituierten *o*-Phthalaldehydtetraacetaten, deren Hydrolyse die Phthalaldehyde selbst ergab. Auch durch Oxydation von *o*-Phthalalkoholen und durch Ozonisation von Naphthalin-Derivaten wurden *o*-Phthalaldehyde gewonnen. Deren Kondensation mit Glyoxal in Gegenwart von Cyan-Ionen führte in sodaalkalischer Lösung unter Dehydrierung zu substituierten 2,3-Dioxy-naphthochinonen. Die Reaktion zwischen *o*-Phthalaldehyd und Glyoxal zu Isonaphthazarin unter dem katalytischen Einfluß von Cyanid läßt sich zum spezifischen Mikronachweis von Cyanid ($0.2 \gamma \text{ CN}^-$) und von Glyoxal ($< 0.6 \text{ mg}$) heranziehen.

Der vor einiger Zeit angegebene Weg zur Synthese von 2,3-Dioxy-naphthochinon-(1,4) (Isonaphthazarin¹⁾) aus *o*-Phthalaldehyd und Glyoxal hat sich nicht nur zur Darstellung von sonst kaum zugänglichen Dioxyindazolchinonen und Dioxybenzotriazolchinonen²⁾ bewährt, er hat auch die Synthese von neuen, nach anderen Verfahren z. Tl. nur sehr schwer erhältlichen Naphthochinonen ermöglicht; hierüber wird im folgenden berichtet.

Von den vielen Verfahren zur Darstellung von Aldehyden scheiden zur Gewinnung von *o*-Phthalaldehyden von vornherein diejenigen aus, bei denen Ammoniak oder primäre Amine auftreten, da mit ihnen *o*-Phthalaldehyde leicht unter Ringbildung reagieren. Auf die direkte Einführung von Aldehydgruppen haben wir zunächst verzichtet, um in ihrer Konstitution gesicherte *o*-Dialdehyde zu erhalten. Die übrigen Verfahren sind teils Reduktions-, teils Oxydationsverfahren.

1) Reduktionsverfahren: Da substituierte *o*-Dicarbonsäuren vom Phthalsäuretypus ziemlich leicht zugänglich sind, wäre ihre Überführung in *o*-Dialdehyde von Bedeutung. Leider führt die katalytische Hydrierung von *symm.* Phthalylchlorid nach K. W. Rosenmund³⁾ auch nach unseren Erfahrungen nur zu Spuren Phthalaldehyd. Auch die Reaktion zwischen Phthalylchlorid, Blausäure und Chinolin in Anlehnung an die Versuche von H. O. L. Fischer⁴⁾ führt nicht zu Phthalaldehyd. Ebenso versagte das Verfahren von Th. S. Stephens⁵⁾ über die Benzolsulfonsäurehydrazide. Noch nicht näher untersucht wurde der von Ch. Grundmann⁶⁾ angegebene Weg über die Diazoketone, doch scheinen nach orientierenden Versuchen auch hierbei Komplikationen aufzutreten.

2) Oxydationsverfahren: Bekannt ist die Überführbarkeit von *o*-Xylool (I) in Phthalaldehyd-tetraacetat⁷⁾ (II) durch Oxydation mit Chromsäureanhydrid in Essigsäureanhydrid-Schwefelsäure. Die Hydrolyse mit verd.

¹⁾ F. Weygand, B. 75, 625 [1942].

²⁾ F. Weygand u. K. Henkol, B. 76, 818 [1943].

³⁾ K. W. Rosenmund u. F. Zetzsche, B. 54, 2888 [1921]. Auch die Verwendung des von C. Weygand, B. 76, 503 [1943] empfohlenen Regulators Thioharnstoff änderte am Ergebnis erwartungsgemäß nichts.

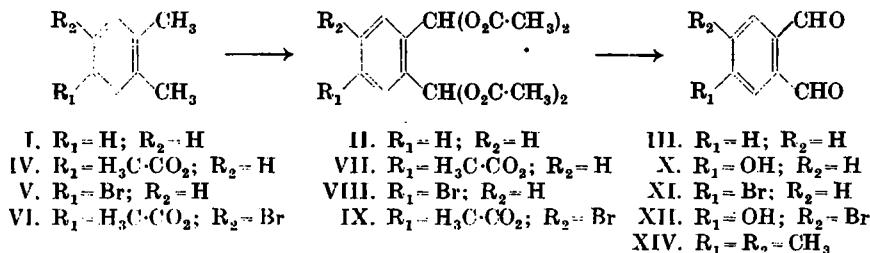
⁴⁾ J. M. Grosheintz u. H. O. L. Fischer, Journ. Amer. chem. Soc. 63, 202 [1941]; C. 1942 I, 1375.

⁵⁾ J. S. McFadyen u. Th. S. Stephens, Journ. chem. Soc. London 1936, 584.

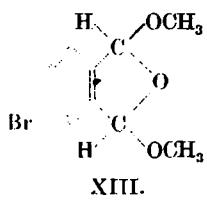
⁶⁾ A. 524, 31 [1936].

⁷⁾ J. Thiele u. E. Winter, A. 311, 360 [1900].

Schwefelsäure liefert den Dialdehyd III. Dieses Verfahren konnte erfolgreich angewandt werden auf 4-Acetoxy-*o*-xylol (IV), 4-Brom-*o*-xylol (V) so-



wie 5-Brom-4-acetoxy-*o*-xylol (VI). Die Dialdehyd-tetraacetate VII, VIII und IX ließen sich in 3—10-proz. Ausbeute gewinnen (es wurden keine Versuche zur Ausbeutesteigerung unternommen). Die Hydrolyse zu den Dialdehyden X, XI und XII gelang leicht mit verdünnter Schwefelsäure.



Die neuen Dialdehyde geben die gleichen Reaktionen wie III, z. B. Grünfärbung der Haut. Der 4-Brom-*o*-phthalaldehyd (XI) verwandelt sich beim Umkristallisieren aus Methanol leicht in das 6-Brom-1,3-dimethoxy-phthalan (XIII). Die Überführung von 4,5-Diacetoxy-*o*-xylol in das Dialdehyd-tetraacetat gelang nicht.

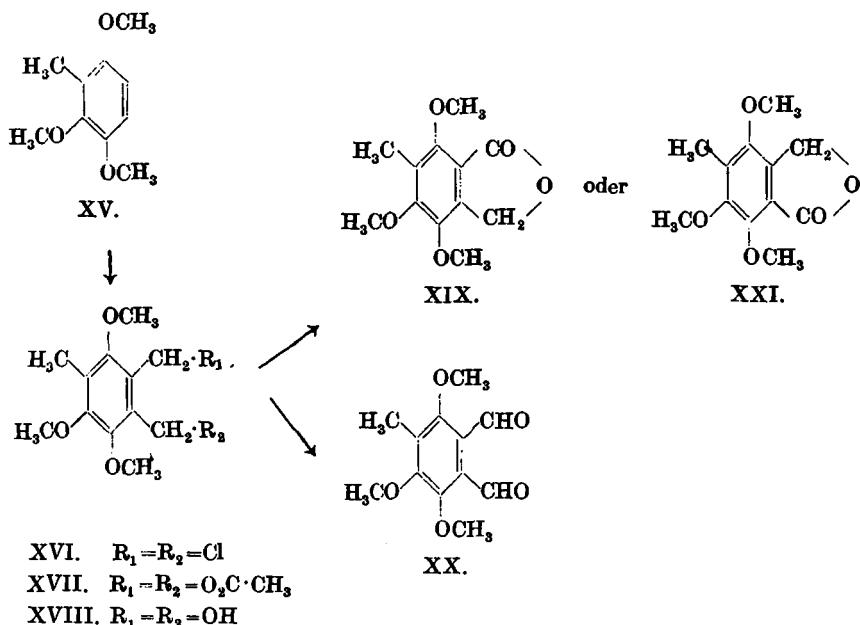
An Stelle von *o*-Xylol lässt sich auch *o*-Xylylen-diacetat mit Chromsäureanhydrid in Essigsäureanhydrid-Schwefelsäure in II verwandeln. Ebenso gelang die direkte Überführung von Phthalalkohol in III und zwar mit Hilfe von verd. oder konz. Salpetersäure, mit Kaliumbichromat in Eisessig, mit Chromylchlorid, mit Cer(IV)-sulfat oder mit Stickstoffdioxyd. Auch das 4,5-Dimethyl-1,2-dioxymethyl-benzol ließ sich mit Stickstoffdioxyd zum 4,5-Dimethyl-*o*-phthalaldehyd (XIV) oxydieren.

Ein höher hydroxylierter Phthalaldehyd sollte aus 1,2-Dioxymethyl-3,4,6-trimethoxy-5-methyl-benzol (XVIII) dargestellt werden. 3-Methoxy-2-methyl-benzohydrochinon-(1,4) wurde mit Dimethylsulfat zum 1,3,4-Trimethoxy-2-methyl-benzol (XV) (Schmp. 30—31°⁸) methyliert und mit Formaldehyd und Salzsäure eine Chlormethylgruppe, daraufhin unter Zusatz von Zinkchlorid eine weitere Chlormethylgruppe eingeführt. Das erhaltene 1,3,4-Trimethoxy-2-methyl-5,6-dichlormethyl-benzol (XVI) wurde über die Diacetoxy-Verbindung XVII in XVIII verwandelt. Leider ließ sich dieses durch Oxydation mit Bichromat in Eisessig nur in Spuren zum gesuchten Dialdehyd XX oxydieren; Hauptprodukt war ein Phthalid (XIX oder XXI). Mit allen anderen untersuchten Oxydationsmitteln (Chromsäureanhydrid in Essigsäureanhydrid, Salpetersäure, Cer(IV)-sulfat oder Stickstoffdioxyd) wurde kein Dialdehyd erhalten. Das Verfahren von F. Kröhnke⁹ zur Überführung von Chlormethylbenzol in

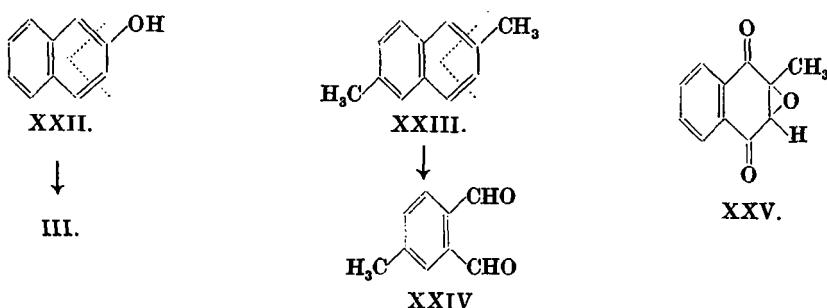
⁸) R. Robinson, Journ. chem. Soc. London 1937, 88, beschreibt die Verbindung als Öl.

⁹) B. 71, 2583 [1938].

Benzaldehyd über Nitronverbindungen wurde nicht herangezogen, da nach Angaben des Autors bereits aus ω,ω' -Dibrom-*o*-xylol nur Spuren *o*-Phthalaldehyd erhalten werden.



Eine weitere Möglichkeit zur Gewinnung von *o*-Phthalaldehyden besteht in der Ozonisation von Naphthalin und seinen Derivaten. Die Ausbeuten sind allerdings bescheiden. Aus Naphthalin selbst konnte entsprechend den Angaben der Literatur III erhalten werden. β -Naphthol (XXII) lieferte nur III; die Bildung von 4-Oxy-*o*-phthalaldehyd konnte nicht nachgewiesen werden. Ferner wurde 2,6-Dimethyl-naphthalin (XXIII) zum 4-Methyl-*o*-phthalaldehyd (XXIV) ozonisiert. Das 2-Methyl-2,3-oxido-naphtho-

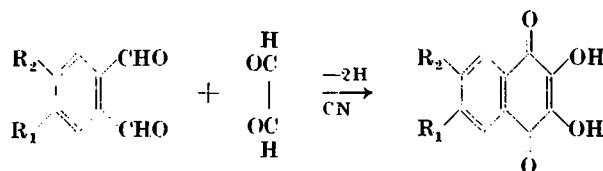


chinon-(1,4) (XXV) nahm dagegen kein Ozon auf. Die Ozonisierung von Naphthalin-Derivaten dürfte noch weitere *o*-Dialdehyde der Benzolreihe zu-

gänglich machen und insbesondere wegen der leichten Nachweisbarkeit von *o*-Phthalaldehyden einen näheren Einblick in den Feinbau von Naphthalin-Verbindungen (Ausprägung von Doppelbindungen) bei Eintritt von Substituenten geben. Auch die Ozonisierung von anderen aromatischen Ringsystemen soll in dieser Hinsicht untersucht werden. III konnte ferner durch Ozonisierung von *o*-Phenylen-diacylsäure erhalten werden.

Bekanntlich wird *o*-Phthalaldehyd (III) aus $\omega\cdot\omega\cdot\omega'\cdot\omega'$ -Tetrabrom-*o*-xylol durch Kochen mit Kaliumoxalat in verd. Alkohol präparativ gewonnen. Es wurde gefunden, daß sich III aus Tetrabrom-*o*-xylol in einfacher Weise durch Behandeln mit rauchender Schwefelsäure in der Kälte darstellen läßt. Wir kamen zu dieser Beobachtung, als wir III oder Tetrabrom-*o*-xylol zu sulfurieren versuchten, was uns im Gegensatz zu den Angaben von K. Lauer¹⁰⁾ nicht gelang. Von konz. Schwefelsäure wird Tetrabrom-*o*-xylol in der Kälte nicht angegriffen, in der Wärme wird Brom abgespalten.

Alle oben angegebenen substituierten Phthalaldehyde kondensieren sich mit Glyoxal genau so leicht wie Phthalaldehyd selbst. Auch die Reaktionsbedingungen waren dieselben: die Kondensation wurde meist in sodaalkalischer Lösung bei Anwesenheit von Cyan-Ionen durchgeführt.



- X. R₁=OH; R₂=H
 XI. R₁=Br; R₂=H
 XII. R₁=OH; R₂=Br
 XIV. R₁=CH₃; R₂=CH₃
 XXIV. R₁=CH₃; R₂=H

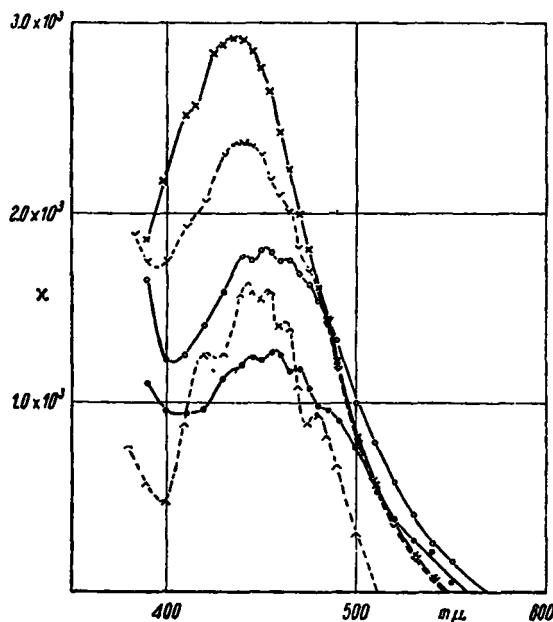
- XXVI. R₁=OH; R₂=H
 XXVII. R₁=Br; R₂=H
 XXVIII. R₁=OH; R₂=Br
 XXIX. R₁=CH₃; R₂=CH₃
 XXX. R₁=CH₃; R₂=H

Von 2,3-Dioxy-naphthochinon-(1,4) unterscheiden sich die neuen Chinone in ihrem Aussehen (rote Pulver) nur unwesentlich. Die Absorptionsspektren mit Isonaphthazarin als Vergleichsubstanz sind in Abbild. 1 aufgezeichnet. Die Redoxpotentiale wurden von Hrn. W. Möhle gemessen. Lösungsmittel war in allen Fällen verd. Essigsäure (1 Vol. Eisessig + 1 Vol. Wasser). Es wurde reduzierend gegen die Calomel-Elektrode mit Titantrichlorid titriert.

Redoxpotentiale	E'_0
2,3,6-Trioxo-naphthochinon-(1,4) (XXVI)	+0.255 V
6-Brom-2,3-dioxy-naphthochinon-(1,4) (XXVII)	+0.321 V
7-Brom-2,3,6-trioxy-naphthochinon-(1,4) (XXVIII) ...	+0.272 V
2,3-Dioxy-6-methyl-naphthochinon-(1,4) (XXX)	+0.256 V.

¹⁰⁾ Journ. prakt. Chem. [2] 143, 127 [1935]; vergl. dort S. 133, Tafel 2 (Versuchsangaben fehlen).

Auch bei dem Dialdehyd XX, der nur in Spuren zur Verfügung stand, ging die Kondensation mit Glyoxal unter den üblichen Bedingungen vonstatten.



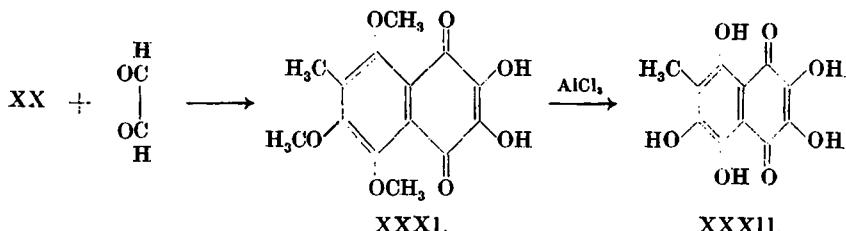
Abbild. 1 Absorptionspektren.

- 2.3-Dioxy-naphthochinon-(1.4) $c=1.380 \times 10^{-3} \text{ Mol/l}$ $d = 0.508 \text{ cm}$,
 - - - 2.3.6-Trioxy-naphthochinon-(1.4) $c=1.001 \times 10^{-3} \text{ Mol/l}$ $d = 0.508 \text{ cm}$,
 - - - 6-Brom-2.3-dioxy-naphthochinon-(1.4) $c=0.884 \times 10^{-3} \text{ Mol/l}$ $d = 0.121 \text{ cm}$,
 - - - 2.3-Dioxy-6-methyl-naphthochinon-(1.4) $c=1.362 \times 10^{-3} \text{ Mol/l}$ $d = 0.508 \text{ cm}$,
 - - - 7-Brom-2.3.6-trioxy-naphthochinon-(1.4) $c=0.889 \times 10^{-3} \text{ Mol/l}$ $d = 0.508 \text{ cm}$.
- Ordinate: $x = \frac{2.30}{c \times d} \times \log \frac{J_0}{J}$; Lösungsmittel: 1 Vol. Eisessig + 1 Vol. Wasser.

Das gebildete 2.3-Dioxy-5.6.8-trimethoxy-7-methyl-naphthochinon-(1.4) (XXXI) wurde mit Aluminiumchlorid in Nitrobenzol zu der Verbindung XXXII entmethyliert. Diese zeigte in ätherischer Lösung im Löwe-Schumm-Spektrometer praktisch die gleichen Absorptionsbanden wie Echinochrom¹¹⁾. XXXII kann wahrscheinlich leichter nach der von K. Wallen-

¹¹⁾ Für die Überlassung von Echinochrom danken wir Hrn. Dr. Wallenfels bestens.

fels und A. Gauhe¹²⁾ angegebenen Synthese des Echinochroms, dessen niedrigeres Homologes es darstellt, gewonnen werden.



Wir haben gefunden, daß sich die Reaktion zwischen *o*-Phthalaldehyd und Glyoxal zum violetten Natriumsalz von 2,3-Dioxy-naphthochinon-(1,4), die durch Cyan-Ionen katalysiert wird, zum Mikronachweis dieser Verbindungen eignet. Ammoniak und primäre Amine stören.

Beschreibung der Versuche.

o-Phthalaldehyd (III): 10 g Tetrabrom-*o*-xylol wurden mit 30 ccm rauchender Schwefelsäure (20% SO₃) unter Kühlung bis zur völligen Lösung über Nacht im Eisschrank stehen gelassen. Dann wurde auf 300 g Eis gegossen und nach Sättigung mit Natriumchlorid mit insgesamt 500 ccm Essigester ausgeschüttelt. Ausb. 3.1 g Rohprodukt, nach dem Umlösen aus Petroläther 2.5 g = 79% d. Th.; Schmp. 54—56°.

o-Phthalaldehyd-tetraacetat (II): 1.) Aus Phthalalkohol-diacetat: Zu einer Mischung von 100 g Essigsäureanhydrid, 30 ccm Eisessig und 15 g konz. Schwefelsäure gab man 16 g Phthalalkohol-diacetat, versetzte bei 8—12° binnen ½ Stde. mit insgesamt 13 g Chromsäureanhydrid und goß nach weiterem ½-stdg. Rühren auf Eis. Ausb. 3.6 g; Schmp. 132—134°.

2.) Aus *o*-Phthalaldehyd: 20 g ungereinigter Dialdehyd wurden in 200 ccm Essigsäureanhydrid gelöst und unter Kühlung mit 5 ccm konz. Schwefelsäure tropfenweise versetzt. Nach 15 Min. wurde auf Eis gegossen. Ausb. 26 g; Schmp. 134°.

4-Acetoxy-*o*-phthalaldehyd-tetraacetat (VII): In eine auf +10° abgekühlte Mischung von 300 g Essigsäureanhydrid, 90 g Eisessig und 45 g konz. Schwefelsäure gibt man 15 g 4-Acetoxy-1,2-dimethyl-benzol (IV) und unter Eiskühlung (+8° bis +10°) und starkem Rühren binnen einer Stde. 45 g Chromsäureanhydrid. Sodann wird noch 1 Stde. bei +10° bis +15° gerührt und auf Eis gegossen. Das Oxydationsprodukt fällt zunächst ölig aus und krystallisiert meist bei längerem Stehenlassen in der Kälte. Tritt keine Krystallisation ein, so gießt man die überstehende Flüssigkeit ab, wäscht das Öl mit Wasser und fügt Methanol zu, worauf die Krystallisation beim Aufbewahren im Eisschrank erfolgt. Man reinigt durch Umlösen aus Methanol. Ausb. 3.8 g = 10.5% d. Th.; Schmp. 168—169°. Zur Analyse wurde ½ Stde. bei 80°/12 Torr getrocknet.

C₁₈H₂₀O₁₀ (396.3) Ber. C 54.55 H 5.08 Gef. C 54.51 H 5.27.

4-Oxy-*o*-phthalaldehyd (X): 8.0 g der Verbindung VII wurden in 20 ccm Methanol + 20 ccm *n* H₂SO₄ suspendiert. Unter Durchleiten von reinem Stickstoff wurde 1½ Stdn. unter Rückfluß gekocht, wobei allmählich Lösung eintrat. Beim Konzentrieren im Vak. auf das halbe Volumen schied sich ein Öl ab, das im Eisschrank krystallisierte. Aus Wasser 1.9 g schmale, lange Prismen vom Schmp. 110—111°. Die menschliche Haut wird durch die Substanz allmählich blaugrün gefärbt. Zur Analyse wurde 1 Stde. bei 80°/12 Torr getrocknet.

C₈H₆O₃ (150.1) Ber. C 64.00 H 4.12 Gef. C 64.10, 64.27 H 4.04, 4.12.

¹²⁾ B. 76, 325 [1943].

2,3,6-Trioxy-naphthochinon-(1,4) (XXVI): 1.5 g der Verbindung X wurden mit 3 g Glyoxal-Natriumhydrogensulfit-Verbindung und 0.5 g Kaliumcyanid in 40 ccm 2 n Na_2CO_3 in einem 1-l-Erlenmeyer-Kolben geschüttelt. Nach 10 Min. wurde die tiefgrüne Lösung mit konz. Salzsäure angesäuert und in Eis gestellt. Über Nacht krystallisierte die tiefrote Verbindung XXVI in dünnen Stäbchen aus. Ausb. 0.72 g; Schmp. 300° (Sublimation). Die Verbindung wurde zur Analyse aus Wasser, dann aus Dioxan umgelöst und bei 100°/12 Torr bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{O}_5$ (206.2) Ber. C 58.26 H 2.93 Gef. C 58.31 H 2.86.

2,3,6-Trimethoxy-naphthochinon-(1,4): 0.6 g der Verbindung XXVI wurden in 20 ccm Äther + 5 Tropfen Wasser suspendiert und mit Diazomethan methyliert. Die Substanz ging allmählich in Lösung, wobei die rote Farbe in eine rein gelbe überging. Zur Analyse wurde aus Benzin (Sdp. 100—120°) umgelöst und 2 mal bei 100°/3 Torr sublimiert; gelbe Krystalle vom Schmp. 115—116°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_5$ (248.2) Ber. C 62.90 H 4.87 Gef. C 63.14 H 5.01.

4-Brom-o-phthalaldehyd-tetraacetat (VIII): 30 g 4-Brom-1,2-dimethylbenzol wurden in 400 g Essigsäureanhydrid, 120 ccm Eisessig und 60 g konz. Schwefelsäure bei 8—12° innen 1½ Stdn. mit 60 g Chromsäureanhydrid versetzt, dann noch 2 Stdn. gerührt und auf Eis gegeben. Die ausgefallene halbfeste Masse krystallisierte beim Versetzen mit Methanol. Ausb. 6 g; aus Methanol lange, schmale Prismen vom Schmp. 141—142°. Zur Analyse wurde bei 80°/12 Torr getrocknet.

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_8\text{Br}$ (417.2) Ber. C 46.06 H 4.11 Br 19.15 Gef. C 46.23 H 4.20 Br 19.25.

6-Brom-1,3-dimethoxy-phthalan (XIII): 15 g der Verbindung VIII wurden in 60 ccm Methanol + 30 ccm 2 n H_2SO_4 suspendiert und im Stickstoffstrom 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Das nach dem Abdampfen des Methanols (i. Vak.) zurückgebliebene Öl erstarrte beim Aufbewahren im Eisschrank. 2 mal aus Methanol umgelöst: Ausb. 4.6 g; Schmp. 65—69°. Die Verbindung besitzt einen an Marzipan erinnernden Geruch; sie enthält keinen aktiven Wasserstoff.

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{Br}$ (259.1)

Ber. C 46.35	H 4.28	Br 30.84	OCH ₃ 23.94	Mol.-Gew. 259
Gef. C 46.37, 46.38	H 4.60, 4.09	Br 30.73, 30.83	OCH ₃ 23.79, 24.07	Mol.-Gew. 223 (Rast in Exalton).

Wie die Analyse und das chemische Verhalten zeigten, hatte der zuerst entstandene 4-Brom-o-phthalaldehyd sich beim Umkristallisieren aus Methanol in das 6-Brom-1,3-dimethoxy-phthalan verwandelt. Unmittelbar nach der Hydrolyse von VIII mit Schwefelsäure kondensierte sich eine Probe mit Glyoxal unter Bildung von XXVII, während XIII nicht mit Glyoxal kondensiert werden kann. Durch Erwärmen mit verd. Schwefelsäure kann der 4-Brom-phthalaldehyd in Freiheit gesetzt werden.

6-Brom-2,3-dioxy-naphthochinon-(1,4) (XXVII): 1.4 g der Verbindung XIII wurden in 15 ccm Dioxan und 10 ccm 2 n HCl 3 Min. gekocht. Nach dem Abkühlen wurde eine Lösung von 3 g Glyoxal-Natriumhydrogensulfit-Verbindung und 0.5 g Kaliumcyanid in 60 ccm 2 n Na_2CO_3 zugegeben und geschüttelt. Die Lösung färbte sich tiefviolettt; nach ½ Min. begann die Ausscheidung des violetten Natriumsalzes von XXVII. Nach etwa 10 Min. wurde mit konz. Salzsäure die Verbindung XXVII ausgefällt. Aus 40-proz. Essigsäure rote Stäbchen vom Schmp. 240—241° (Sublimation); Ausb. 1.15 g.

$\text{C}_{10}\text{H}_5\text{O}_4\text{Br}$ (269.1) Ber. C 44.63 H 1.87 Gef. C 44.47 H 1.85.

5-Brom-4-oxy-1,2-dimethyl-benzol¹⁸⁾: In eine Lösung von 120 g 4-Oxy-1,2-dimethyl-benzol in 500 ccm Eisessig wurden unter Röhren und Kühlen mit Leitungswasser 160 g Brom langsam eingetropt. Nach 12-stdg. Stehenlassen wurde im Vak. vom Eisessig befreit und der Rückstand mit Wasserdampf destilliert. Aus dem Destillat krystallisierte das 5-Brom-4-oxy-1,2-dimethyl-benzol aus, das nach dem Trocknen 2 mal aus Benzin umgelöst wurde. Ausb. 60 g; Schmp. 76—79°. Im Kolben blieb ein Öl zurück.

¹⁸⁾ K. Heiken, Ztschr. angew. Chem. 52, 263 [1939].

5-Brom-4-acetoxy-1,2-dimethyl-benzol (VI): 57 g 5-Brom-4-oxy-1,2-dimethyl-benzol wurden mit 100 g Acetylchlorid 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdestillieren des überschüss. Acetylchlorids wurde der Rückstand im Vak. destilliert. Sdp.₁₃ 144—148°; Ausb. 63.4 g.

$C_{10}H_{11}O_2Br$ (243.1) Ber. C 49.40 H 4.56 Br 32.87 Gef. C 49.89 H 5.07 Br 32.57.

5-Brom-4-acetoxy-*o*-phthalaldehyd-tetraacetat (IX): 40 g der Verbindung VI in 400 g Essigsäureanhydrid, 120 ccm Eisessig und 60 g konz. Schwefelsäure wurden mit 60 g Chromsäureanhydrid (binnen 2½ Stdn. eingetragen) bei 8—10° behandelt; dann wurde 3 Stdn. bei 10—15° nachgerüttet und auf Eis gegossen. Die ölige Ausscheidung krystallisierte nach Methanolzusatz. Ausb. 2.5 g (3.2% d. Th.) nach dem Umlösen aus Methanol; Schmp. 143—145°.

$C_{18}H_{19}O_{10}Br$ (475.2) Ber. C 45.49 H 4.03 Gef. 45.62 H 4.07.

5-Brom-4-oxy-*o*-phthalaldehyd (XII): 2 g der Verbindung IX wurden in 20 ccm Methanol mit 10 ccm 2*n* H_2SO_4 1½ Stdn. gekocht. Nach dem Abdestillieren des Methanols blieb ein Öl zurück, das beim Aufbewahren im Eisschrank krystallisierte. Ausb. 0.8 g; aus 40-proz. Essigsäure Schmp. 202—204°.

$C_8H_5O_3Br$ (229.0) Ber. C 41.95 H 2.20 Br 34.89 Gef. C 42.37 H 2.48 Br 34.56.

7-Bromo-2,3,6-trioxy-naphthochinon-(1,4) (XXVIII): 0.6 g der Verbindung XII wurden zu einer frisch bereiteten Lösung von 1.5 g Glyoxal-Natriumhydrogen-sulfit-Verbindung und 0.25 g Kaliumcyanid in 25 ccm 2*n* Na_2CO_3 gegeben. Beim Schütteln färbte sich die Lösung tiefgrün. Nach 5 Min. wurde mit Salzsäure angesäuert, der rote Farbstoff ausgeäthert, die äther. Lösung mit Wasser gewaschen und mit Natrium-sulfat getrocknet. Der Ätherrückstand lieferte aus wasserhaltigem Dioxan ein rotes Pulver; Ausb. 0.26 g. Nach Sublimation bei 220° (Badtemp.)/0.1 Torr war der Schmp. 305—306° (Aufschäumen).

$C_{10}H_5O_5Br$ (285.1) Ber. C 42.13 H 1.76 Br 28.03 Gef. C 42.62 H 1.92 Br 27.54.

4,5-Dimethyl-*o*-phthalaldehyd (XIV): Zur Lösung von 30 g Distickstofftetroxyd in 60 ccm Chloroform wurden 3.5 g 4,5-Dimethyl-*o*-phthalalkohol¹⁴⁾ gegeben. Die Temperatur stieg von 10° auf 26° und die zunächst klare Lösung trübte sich alsbald. Am folgenden Tag wurde das Chloroform abdestilliert und der ölige Rückstand in heißem Wasser aufgenommen. Beim Abkühlen krystallisierten farblose Nadeln aus; Ausb. 1.5 g vom Schmp. 68—69°, aus den Mutterlaugen 0.6 g.

$C_{10}H_{10}O_2$ (162.2) Ber. C 73.17 H 6.09 Gef. C 73.52 H 6.39.

2,3-Dioxy-6,7-dimethyl-naphthochinon-(1,4) (XXIX): Zur Lösung von 0.9 g der Verbindung XIV in 7 ccm Dioxan wurden unter Schütteln 2 g Glyoxal-Natrium-hydrogensulfit-Verbindung, 0.35 g Kaliumcyanid und 35 ccm 2*n* Na_2CO_3 gegeben, wobei sich die Lösung tiefviolettfärbte. Nach 15 Min. wurde mit konz. Salzsäure die Verbindung XXIX ausgefällt; Ausb. 0.8 g rotes Krystallpulver. Mehrfach aus Dioxan + Wasser umkrystallisiert und bei 77/1 Torr getrocknet; Schmp. 287—289°.

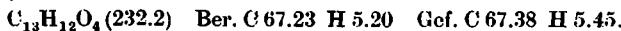
$C_{11}H_{10}O_4$ (218.2) Ber. C 66.01 H 4.58 Gef. C 66.21 H 4.80.

2,3-Dioxy-6-methyl-naphthochinon-(1,4) (XXX): 5 g 2,6-Dimethyl-naphthalin wurden in 200 ccm Essigester ozonisiert. Die Lösung wurde mit Platin-Kohle und Wasserstoff geschüttelt, wobei in wenigen Min. 100 ccm Wasserstoff aufgenommen wurden. Man verdampfte den Essigester und gab zu dem ölichen, den entstandenen 4-Methyl-*o*-phthalaldehyd enthaltenden Rückstand ein Gemisch aus 1.5 g Glyoxal-Natrium-hydrogensulfit-Verbindung und 0.5 g Kaliumcyanid in 40 ccm 2*n* Na_2CO_3 . Beim Schütteln färbte sich die Lösung violett. Es wurde von unlöslichem Ausgangsmaterial abfiltriert, die Lösung angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Der äther. Lösung entzog man den Farbstoff XXX mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung, säuerlte den wässr. Auszug mit Salzsäure an und behandelte ihn erneut mit Äther. Der Ätherrückstand wurde aus wässr. Dioxan umkrystallisiert: Stäbchen aus 50-proz. Essigsäure. Ausb. 0.3 g; Schmp. 243—245°.

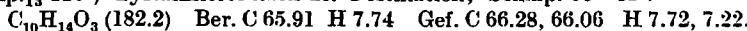
$C_{11}H_8O_4$ (204.2) Ber. C 64.70 H 3.94 Gef. C 64.54, 64.99 H 3.97, 4.00.

¹⁴⁾ J. v. Braun u. J. Nelles, B. 67, 1097 [1934].

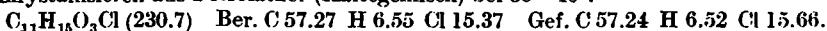
2,3-Dimethoxy-6-methyl-naphthochinon-(1,4): Die Verbindung XXX wurde in wasserhaltigem Äther mit Diazomethan behandelt. Aus Benzin gelbe Krystalle vom Schmp. 83—85°.



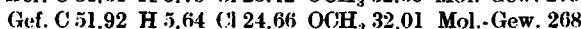
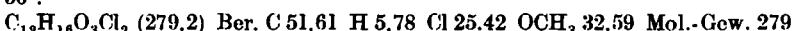
1,3,4-Trimethoxy-2-methyl-benzol (XV): 20 g 3-Methoxy-2-methyl-benzohydrochinon-(1,4) (Darstellung: 2-Oxy-1-methyl-3-nitro-benzol → 2-Methoxy-1-methyl-3-nitro-benzol → 2-Methoxy-1-methyl-3-amino-benzol → 3-Methoxy-2-methyl-benzochinon-(1,4) und Reduktion mit Schwefeliger Säure) wurden mit 20 ccm Dimethylsulfat übergossen. Unter Rühren und Einleiten von Stickstoff wurden 125 ccm 2n NaOH nicht zu langsam zugetropft; die Temperatur stieg dabei auf 50°. Bei 60° (Wasserbad) wurden nochmals 20 ccm Dimethylsulfat zugegeben, 125 ccm 2n NaOH eingetropft, dann 15 Min. auf dem Dampfbade erhitzt. Der Ätherauszug der erkalteten Lösung wurde mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Der ölige Ätherrückstand (23.2 g vom Sdp.₁₃ 126°) krystallisierte nach der Destillation; Schmp. 30—31°.



1,3,4-Trimethoxy-2-methyl-5-(oder 6)-chlormethyl-benzol: 5 g der Verbindung XV wurden zur Mischung von 10 ccm 40-proz. Formalin und 10 ccm konz. Salzsäure gegeben. Unter Rühren wurde lebhaft Chlorwasserstoff eingeleitet. Man ließ die Temperatur bis auf 50° steigen und leitete bei dieser Temperatur noch 30 Min. Chlorwasserstoff ein. Das in größeren Tropfen abgeschiedene Reaktionsprodukt goß man auf Eis, ätherte aus, trocknete die äther. Lösung mit Natriumsulfat und destillierte im Vak.; Sdp.₁₄ 159 bis 160°. Etwas zäher Rückstand; Ausb. 4.6 g. Das erstarrte Destillat schmolz nach dem Umkristallisieren aus Petroläther (Kältegemisch) bei 39—40°.



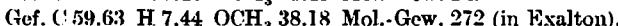
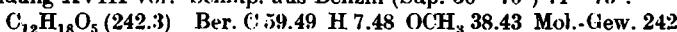
1,3,4-Trimethoxy-2-methyl-5,6-dichlormethyl-benzol (XVI): 18 g der Monochlormethyl-Verbindung wurden zu einer Mischung von 20 ccm 40-proz. Formalin, 20 ccm konz. Salzsäure und 10 g wasserfreiem Zinkchlorid gegeben. Unter lebhaftem Rühren und Erwärmen auf dem Dampfbade wurde 5½ Stdn. Chlorwasserstoff eingeleitet, wobei die Temperatur auf 60—70° stieg. Die Masse färbte sich dabei allmählich dunkelbraun. Man goß nach dem Erkalten in Eiswasser, ätherte aus, wusch die äther. Lösung mit verd. Natriumcarbonatlösung und Wasser und trocknete mit Natriumsulfat. Der Ätherrückstand war ein dunkles Öl, das bei 135—140°/1 Torr (Hauptmenge Sdp.₁ 138°) überdestillierte (etwas zäher Restbestand blieb zurück) und erstarrte. Schmp. aus Petroläther 55—56°.



(in Exalon).

1,3,4-Trimethoxy-2-methyl-5,6-diacetoxyethyl-benzol (XVII): 14 g der Verbindung XVI wurden mit 12 g wasserfreiem Natriumacetat in 75 ccm Eisessig 26 Stdn. im Ölbad unter Rückfluß gekocht. Schon bald schied sich Natriumchlorid aus. Nach dem Abkühlen wurde dieses abfiltriert und der Eisessig im Vak. abdestilliert. Der Rückstand wurde mit wasserfreiem Äther ausgezogen, der Äther verdampft und im Vak. destilliert. Helles Öl vom Sdp.₁ 161—163°, das in der Vorlage erstarrte. Ausb. 13 g vom Schmp. 48—51°. Die Beilstein-Probe auf Chlor vorließ negativ. Die Substanz wurde nicht weiter gereinigt.

1,3,4-Trimethoxy-2-methyl-5,6-dioxymethyl-benzol (XVIII): 13 g der Verbindung XVII wurden in währ.-alkohol. Kalilauge (13 g Kaliumhydroxyd in 25 ccm Wasser + 50 ccm Alkohol) über Nacht stehen gelassen. Man erhitzte noch ½ Stde. auf dem Dampfbade, versetzte nach dem Erkalten mit 50 ccm Wasser und zog 4 mal mit je 100 ccm Äther aus. Die äther. Lösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels lagen 9 g der zuerst ölichen, dann krystallisierenden Verbindung XVIII vor. Schmp. aus Benzin (Sdp. 50—70°) 71—73°.



2.3.5.6.8-Pentaoxy-7-methyl-naphthochinon-(1.4) (XXXII): 2 g der Verbindung XVIII wurden in 20 ccm warmem Eisessig gelöst. Nach dem Abkühlen auf 30° wurden 1.6 g Natriumbichromat in 10 ccm Eisessig unter Röhren eingetropft. Die Temperatur stieg auf 35° und die Lösung wurde violett. Als das Bichromat eingetropft war, wurde 1 Stde. bei 90—95° gehalten, wobei der violette Farnton allmählich einem grünen wich. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser versetzt und wiederholt ausgeäthert. Nach dem Eindampfen der getrockneten Ätherlösung lag ein blaß gelbliches Öl vor, das u. a. den 3.4.6-Triethoxy-5-methyl-*o*-phthalaldehyd (XX) enthielt.

Das Öl wurde in 10 ccm absol. Alkohol gelöst und zu einer frisch bereiteten Lösung von 1 g Glyoxal-Natriumhydrogensulfit-Verbindung und 0.3 g Kaliumcyanid in 30 ccm 2*n* Na₂CO₃ gegeben. Beim Schütteln mit Luft trat eine Farbvertiefung nach Braunrot ein. Nach etwa 5 Min. wurde angesäuert und ausgeäthert. Der roten äther. Lösung wurde das 2.3-Dioxy-5.6.8-triethoxy-7-methyl-naphthochinon-(1.4) (XXXI) mit Natriumhydrogencarbonatlösung entzogen. Weiterverarbeitung der äther. Lösung (A) s. unten.

Nach dem Ansäuern wurde der Farbstoff mit Äther ausgeschüttelt und die äther. Lösung mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers hinterließ ein ganz geringer orangefroter Rückstand.

Zur Entmethylierung wurde mit einer Lösung von Aluminiumchlorid in Nitrobenzol über Nacht stehen gelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung lag eine äther. Lösung vor, deren Gehalt an XXXII durch Vergleich mit Echinochrom auf etwa 3—4 mg geschätzt wurde. Banden im Löwe-Schumm-Spektroskop: 531, 491—492, 456—458 mμ (Echinochrom: 531, 492, 456—458 mμ).

Weiterverarbeitung der äther. Lösung A: Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Verdampfen des Äthers blieb ein fast farbloser Rückstand. Aus Alkohol + Wasser und aus Wasser umkristallisiert: Schmp. 92—94°. Es lag ein Triethoxy-methylphthalid (XIX oder XXI) vor; die Oxydation von XVIII hatte in der Hauptsache an einer Oxymethylgruppe stattgefunden, wofür der gleiche Oxydationsmittelverbrauch erforderlich ist wie bei der Oxydation von beiden Oxymethylgruppen zum Dialdehyd.

C ₁₂ H ₁₄ O ₅ (238.2)	Ber. C 60.49	H 5.92	O 33.58	OCH ₃ 39.07
	Gef. C 60.35, 60.43	H 5.90, 5.54 (direkt)	O 33.9	OCH ₃ 38.11.

Oxydation von Phthalalkohol mit Chromylchlorid: 1.2 g Phthalalkohol in 25 ccm Schwefelkohlenstoff wurden mit 2.7 g Chromylchlorid in 10 ccm Schwefelkohlenstoff geschüttelt. Das Ausgangsmaterial ging auch bei leichter Erwärmung nur z Tl. in Lösung. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde mit Glyoxal kondensiert und 40 mg Isonaphthazarin erhalten; Schmp. 281°.

Oxydation von Phthalalkohol mit verd. Salpetersäure: 2 g Phthalalkohol wurden in 50 ccm Wasser suspendiert, mit 10 ccm konz. Salpetersäure (d 1.4) versetzt und 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Alsbald entwickelten sich Stickoxide. Die klare, farblose Flüssigkeit wurde mit Essigester extrahiert und der zurückgebliebene *o*-Phthalaldehyd aus Alkohol + Wasser umkristallisiert; Schmp. 55—56°.

Oxydation von Phthalalkohol mit Cer(IV)-sulfat: 0.5 g Phthalalkohol wurden mit 5 g Cer(IV)-sulfat in 25 ccm Wasser 2 Stdn. auf dem Dampfbade erhitzt. Cer(III)-sulfat fiel aus. Die währ. Lösung wurde mit Essigester ausgeschüttelt, der Essigester verdampft und der Rückstand mit Glyoxal kondensiert. Ausb. 57 mg Isonaphthazarin vom Schmp. 280—281°.

Ozonisation von *o*-Phenylendiacrylsäure: 3.5 g wurden in 80 ccm Essigester ozonisiert. Das Ozonid wurde hydrierend gespalten. Nach dem Verdampfen des Essigesters wurde der Rückstand mit Glyoxal kondensiert. Es wurden 64 mg Isonaphthazarin vom Schmp. 280—281° isoliert.

Mikronachweise für *o*-Phthalaldehyd (III), Glyoxal und Cyan-Ionen.

a) Cyan-Ionen-Nachweis: 0.1 g *o*-Phthalaldehyd in 3 ccm Dioxan, 0.1 g Glyoxal-Natriumhydrogensulfit-Verbindung und 2 ccm 2*n* Na₂CO₃ wurden in ein Reagens-

glas gegeben. Zu solchen Ansätzen wurde Kaliumcyanid, jeweils in 1 ccm Wasser gelöst, in absteigenden Mengen zugesetzt:

Zugabe von Kaliumcyanid in mg	0.1	0.05	0.001	0.0005
Violettfärbung nach Minuten.....	1	2	3—4	4—5.

Im letzten genannten Falle war die Lösung nach 10 Min. tief violett, die Kontroll-Lösung ohne Cyanid hatte sich nur schmutzigbraun gefärbt. Es lassen sich also 0.5 γ Kaliumcyanid, das sind etwa 0.2 γ Cyan-Ionen, bequem und spezifisch nachweisen. CN^- konnte nicht ersetzt werden durch Cl^- , Br^- , J^- , OCN^- , SCN^- , S^{2-} , NO_2^- , NO_3^- , $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$, $\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$ oder $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$.

b) Glyoxal-Nachweis: Da Glyoxal in Natriumcarbonat-Lösung ziemlich schnell zerstört wird, gibt man es zuletzt zu. 1.4 mg *o*-Phthalaldehyd in 1 ccm Dioxan, 3 ccm 2*n* Na_2CO_3 und 0.5 mg Kaliumcyanid in 1 ccm Wasser wurden gemischt. Nach Zugabe von 3 mg Glyoxal-Natriumhydrogensulfit-Verbindung (entsprechend 0.6 mg Glyoxal) trat in wenigen Sekunden Violettfärbung ein. Die Hälfte dieser Menge gab noch eine deutliche blaßviolette Färbung.

c) *o*-Phthalaldehyd-Nachweis: 30 mg Glyoxal-Natriumhydrogensulfit-Verbindung, 3 ccm 2*n* Na_2CO_3 und 5 mg Kaliumcyanid in 1 ccm Wasser wurden zusammengegeben. Noch mit 0.7 mg *o*-Phthalaldehyd in 1 ccm Dioxan trat nach 2 Min. eine deutliche violette Färbung auf.

60. Hellmut Bredereck *): Über methylierte Nucleoside und Purine und ihre pharmakologischen Wirkungen, I. Mitteil.: Methylierung von Nucleosiden durch Diazomethan**).

(Mitbearbeitet von Annelise Martini.)

[Aus dem Institut für Organische Chemie u. Biochemie an der Universität Jena.]

(Eingegangen am 3. März 1947.)

Bei der Methylierung von acetylierten Nucleosiden mit Diazomethan in ätherisch-methylalkoholischer Lösung werden nur die in Nachbarschaft von CO-Gruppen stehenden NH-Gruppen methyliert; gleichzeitig erfolgt die Abspaltung der Acetylgruppen. Die Isolierung des 1,3-Dimethyl-xanthosins liefert einen zusätzlichen Beweis dafür, daß als Haftstelle der Ribose am Purinring die Stellung 1 und 3 ausscheidet.

Durch fermentative Spaltung der Hefenucleinsäure, ebenso durch Spaltung mittels Pyridins sind die entsprechenden Nucleoside heute bequem zugänglich¹⁾. In Anbetracht der besonderen pharmakologischen Eigenschaften methylierter Purine haben wir jetzt die Nucleoside nach verschiedenen Verfahren methyliert. Dabei haben wir außer den methylierten Nucleosiden nach Abspaltung des Zuckerrestes einige neue methylierte Purine erhalten. Bei den Methylierungen haben sich einige Besonderheiten ergeben, die über die hier beschriebenen speziellen Methylierungen hinaus eine allgemeinere Bedeutung besitzen, worüber in späteren Arbeiten berichtet werden soll. Die pharmakologischen Untersuchungen (s. spätere Mitteil.) betreffen Diurese- und Blutdruck-Versuche mit Purinen, Nucleosiden und Nucleotiden.

In der vorliegenden Mitteilung werden zunächst Methylierungen mit Diazomethan beschrieben.

*) Z. Zt. Heidenheim a. d. Brenz.

**) Nucleinsäuren, XXII. Mitteil.; XXI. Mitteil.: B. 75, 1086 [1942].

¹⁾ H. Bredereck, A. Martini u. F. Richter, B. 74, 694 [1941].