

168–171° auskristallisierte. Eindampfen der äther. Lösung lieferte 5 g eines mit Kristallen durchsetzten braunen Öls, aus dem weitere 200 mg vom Schmp. 180–182° gewonnen wurden; Ausbeute 1.2 g (4.1 % d. Th., bezogen auf das Acetal). XXIV wurde durch dreimaliges Umkristallisieren aus Äthanol in farblosen Nadeln vom Schmp. 182–184° (Braunfärbung) erhalten; $[\alpha]_D^{25}$: $-42.3^\circ \pm 1.3^\circ$ (absol. Äthanol)²⁴).

$C_8H_{13}O_3N$ (171.2) Ber. C 56.16 H 7.66 N 8.13 Gef. C 56.06 H 7.59 N 8.07

Pikrat: Aus wäbr. Lösung gefällt und aus Wasser umkristallisiert; gelbe Nadeln vom Schmp. 211° (Zers.). Das Pikrat ist rechtsdrehend, zu einer genauen Drehwertsbestimmung reichten die Mengen nicht aus.

$C_8H_{13}O_3N \cdot C_6H_3O_7N_3$ (400.2) Ber. C 42.01 H 4.03 N 14.00
Gef. C 42.28 H 3.89 N 13.74

FRIEDRICH WEYGAND, HELMUT WEBER und ETURÔ MAEKAWA

SYNTHESEN VON *o*-DIACYLBENZOLEN, PHTHALIDEN UND NAPHTHOCHINONEN

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin,
Berlin-Charlottenburg

(Eingegangen am 17. April 1957)

Es wird die Synthese von *o*-Diacylbenzolen a) aus *o*-Alkyl-acylbenzolen und b) aus Methyl-phthaliden beschrieben, ferner der oxydative Ringschluß von *o*-Diacylbenzolen zu Naphthochinonen mit Selenioxyd.

Der vor einiger Zeit in einer Notiz¹⁾ angegebene neue Weg zur Synthese von 2-Hydroxy-3-alkyl-naphthochinonen-(1.4) aus *o*-Diacylbenzolen wird nachfolgend näher beschrieben.

I. DARSTELLUNG EINFACHER *o*-DIACYLBENZOLE

a) aus Acetophenonderivaten

Zur Darstellung der *o*-Diacylbenzole bot sich das von R. RIEMSCHNEIDER²⁾ und W. WINKLER³⁾ zur Synthese von *o*-Diacetylbenzol (II) angegebene Verfahren an, wobei *o*-Äthyl-acetophenon (I) mit Kaliumpermanganat in gepufferter Lösung oxydiert wird. Das *o*-Äthyl-acetophenon läßt sich aber nach dem von den genannten Autoren angegebenen Verfahren nur schwierig erhalten. Es wurde von uns, wie bereits in anderem Zusammenhang berichtet wurde⁴⁾, durch Umsetzung der Grignard-

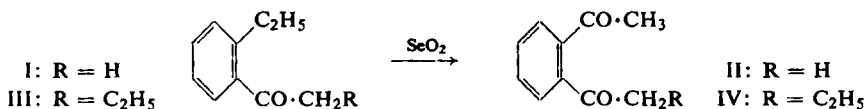
²⁴) STERN und WASSERMAN⁵⁾ finden einen Schmp. von 183.5–185° und $[\alpha]_D^{25}$: $-37.64^\circ \pm 0.9^\circ$.

¹⁾ F. WEYGAND, H. WEBER und G. EBERHARDT, *Angew. Chem.* **66**, 680 [1954].

²⁾ Gazz. chim. ital. **77**, 607 [1947]. ³⁾ Chem. Ber. **81**, 256 [1948].

⁴⁾ F. WEYGAND, H. WEBER, E. MAEKAWA und G. EBERHARDT, *Chem. Ber.* **89**, 1994 [1956].

Verbindung von *o*-Jod-äthylbenzol mit Acetaldehyd und anschließende Oxydation mit Chromsäure in 50-proz. Ausbeute gewonnen. Auch durch Umsetzung des Diazoniumsalzes von *o*-Amino-äthylbenzol mit Acetaldoxim nach W.F.BEECH⁵⁾ konnte I, wenn auch sehr unrein, erhalten werden.

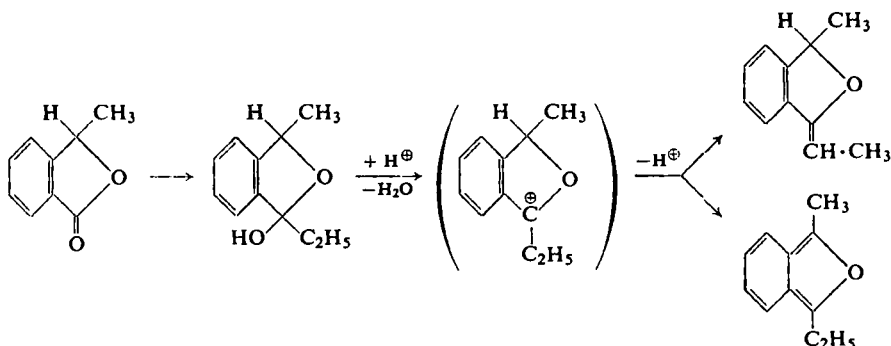


Mit *n*-Butyraldehyd an Stelle von Acetaldehyd wurde aus *o*-Jod-äthylbenzol *o*-Äthyl-*n*-butyrophenon (III) in etwas geringerer Ausbeute erhalten und durch Oxydation mit Kaliumpermanganat in *o*-Acetyl-*n*-butyrophenon (IV) übergeführt. Hierbei war die Ausbeute geringer als bei der Darstellung von *o*-Diacylbenzol, möglicherweise bedingt durch die geringere Wasserlöslichkeit von III gegenüber I. *o*-Äthyl-*n*-butyrophenon konnte auch aus *o*-Amino-äthylbenzol nach BEECH⁵⁾ erhalten werden, wobei allerdings Ausbeute und Reinheit der Verbindung unbefriedigend waren.

Zur Synthese methoxylierter *o*-Diacylbenzole schien die genannte Methode wenig geeignet, da methoxylierte *o*-Alkyl-acylbenzole nur schwierig erhältlich sind und außerdem Methoxylgruppen den Benzolkern gegenüber Kaliumpermanganat unbeständig machen.

b) aus Phthaliden

o-Dibenzoyl-benzol entsteht bekanntlich aus Phenyl-phthalid⁶⁾ durch Umsetzung mit Phenylmagnesiumbromid und anschließende Oxydation⁷⁾. Wir setzten analog 3-Methyl-phthalid (V)⁸⁾ mit Äthylmagnesiumbromid um und erhielten nach saurer



Hydrolyse des Adduktes weder bei der Oxydation mit Natriumdichromat in saurer Lösung noch mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung nennenswerte Mengen an Diketon. Das letztere war leicht durch Ausführung der Farbreaktion mit primären

⁵⁾ J. chem. Soc. [London] 1954, 1297.

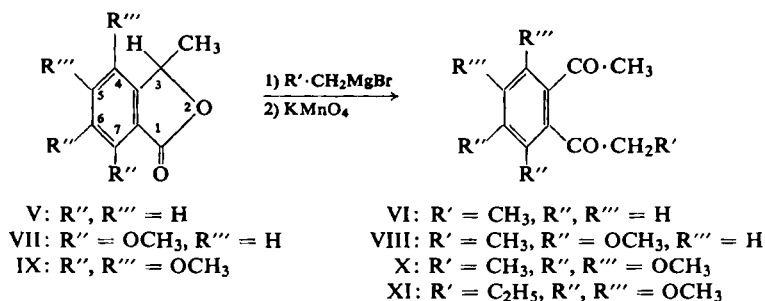
⁶⁾ W. SCHLENK und E. BERGMANN, Liebigs Ann. Chem. 463, 162 [1928].

⁷⁾ A. GUYOT und J. CATEL, Bull. Soc. chim. France 35 (3), 1138 [1906].

⁸⁾ G. GIEBE, Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 2533 [1896].

Aminen nachzuweisen⁴⁾, die auch im weiteren Verlauf der Arbeit von großem Nutzen war. Dieses negative Ergebnis legte die Vermutung nahe, daß bei der sauren Hydrolyse des Grignard-Adduktes durch die H^+ -Ionen eine Wasserabspaltung nach der Alkylseitenkette hin erfolgt. Das bei der o-Dibenzoyl-benzol-Synthese auftretende Iso-benzofuransystem ist in unserem Falle energetisch instabiler und wird daher nur in untergeordnetem Maße ausgebildet. Die Bestätigung dieser Überlegungen erbrachte die Vermeidung einer sauren Reaktion bei der Hydrolyse: Das Grignard-Addukt wurde mit einer wäßrigen Lösung von Magnesiumnitrat versetzt und anschließend mit Kaliumpermanganat in der Kälte oxydiert. Das Reaktionsprodukt zeigte eine starke Farbreaktion mit Anilin/Essigsäure. Es gelang zwar weder das gebildete o-Acetyl-propiophenon (VI) noch andere auf diesem Wege erhaltene Diketone durch Destillation oder Chromatographie an Aluminiumoxyd rein darzustellen, doch gaben die unreinen Produkte mit Seldioxyd¹⁾ die gewünschten Chinone.

II. DARSTELLUNG METHOXYLHALTIGER PHTHALIDE



3-Methyl-6.7-dimethoxy-phthalid (VII), das aus Opiansäure⁹⁾ erhalten wird¹⁰⁾, ergab das 2-Acetyl-5.6-dimethoxy-propiophenon (VIII), das, wie Farbreaktion und spätere Oxydation mit Seldioxyd zeigten, in recht guter Ausbeute gebildet wurde. 3-Methyl-4.5.6.7-tetramethoxy-phthalid (IX) dagegen, dessen Darstellung weiter unten beschrieben wird, lieferte mit Äthylmagnesiumbromid nach anschließender Oxydation mit Kaliumpermanganat 2-Acetyl-3.4.5.6-tetramethoxy-propiophenon (X) und mit Propylmagnesiumbromid 2-Acetyl-3.4.5.6-tetramethoxy-butyrophenon (XI) nur in wesentlich schlechterer Ausbeute, wie ein Vergleich der Intensität der Farbreaktion mit Anilin/Essigsäure zeigte. Durch die Methoxygruppen wird der Benzolkern stark negativiert, wodurch offenbar das C-Atom der lactonisierten Carboxylgruppe in seiner positiven Teilladung abgeschwächt wird, was den Angriff des Anions bei der Umsetzung mit dem Grignard-Reagenz erschwert.

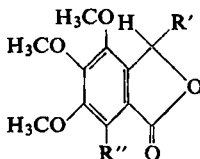
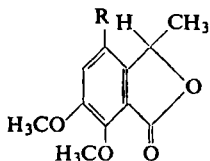
Die Synthese von 3-Methyl-4.5.6.7-tetramethoxy-phthalid (IX) wurde zunächst durch Einführung von zwei Methoxygruppen in 3-Methyl-6.7-dimethoxy-phthalid (VII) versucht: 3-Methyl-4-nitro-6.7-dimethoxy-phthalid (XIi) wurde nach ROBINSON¹¹⁾ erhalten. Katalytische Reduktion ergab 3-Methyl-4-amino-6.7-dimethoxy-phthalid (XIII), das jedoch nur in ge-

⁹⁾ R. WEGSCHEIDER, Mh. Chem. 3, 350 [1882].

¹⁰⁾ H. SIMONIS, E. MARBEN und E. MERMOD, Ber. dtsch. chem. Ges. 38, 3981 [1905].

¹¹⁾ E. HOPE und R. ROBINSON, J. chem Soc. [London] 105, 2103 [1914].

ringer Ausbeute durch Verkochen seines Diazoniumsalzes in 3-Methyl-4-hydroxy-6.7-dimethoxy-phthalid (XIV) überzuführen war. Versuche, XIII oder XIV mit Kaliumnitrosodisulfonat¹²⁾ nach TEUBER in das entsprechende *o*-Chinon zu überführen¹³⁾, gelangen nicht. Ferner konnte das Jod in dem durch Sandmeyer-Reaktion erhaltenen 3-Methyl-4-jod-6.7-dimethoxy-phthalid (XV) mit Kaliummethylat nicht gegen die Methoxylgruppe ausgetauscht werden.



XII: R = NO₂

XIII: R = NH₂

XIV: R = OH

XV: R = J

XVI: R' = CCl₃, R'' = H

XVII: R' = CHCl₂, R'' = H

XVIII: R' = CH₃, R'' = H

XIX: R' = CO₂H, R'' = H

XX: R' = CO₂C₂H₅, R'' = H

XXI: R', R'' = H

XXII: R' = H, R'' = NO₂

XXIII: R' = H, R'' = NH₂

XXIV: R' = H, R'' = J

XXV: R' = H, R'' = OCH₃

Es wurde ferner versucht, durch Reduktion von 3-Trichlormethyl-4.5.6-trimethoxy-phthalid (XVI)¹⁴⁾ das 3-Methyl-4.5.6-trimethoxy-phthalid (XVIII) zu erhalten. Mit den bekannten Verfahren zur Reduktion einer Trichlormethylgruppe zur Methylgruppe (Zinkstaub und Essigsäure¹⁵⁾, Zinkamalgam mit Methanol-Salzsäure¹⁵⁾, Zinkstaub mit Kupferacetat und Methanol¹⁶⁾ bzw. Methanol/Formamid¹⁶⁾ gelang es jedoch nur, die Dichlormethylverbindung (XVII) zu erhalten. Diese wurde von Natriumamalgam in der Kälte nicht angegriffen, bei höherer Temperatur entstand zwar eine halogenfreie Verbindung vom Schmp. 98°, aber nur in so geringer Menge, daß sie nicht näher untersucht werden konnte. Auch mit Lithium-aluminiumhydrid erhielt man aus XVII ein nicht halogenfreies Öl, das bei der Oxydation mit Kaliumdichromat XVII zurückerhielt. Die Enthaloxygenierung von XVII mißlang auch mit Zinkstaub und Essigsäure in Pyridin¹⁷⁾.

Nun wurde versucht, 3-Methyl-4.5.6.7-tetramethoxy-phthalid (IX) über 4.5.6.7-Tetramethoxy-phthalid (XXV) darzustellen. Zur Synthese von XXV ging man zunächst von 4.5.6-Trimethoxy-phthalid (XXI) aus, das aus Gallussäure-trimethyläther leicht zugänglich ist¹⁸⁾, von uns aber auch aus 3-Trichlormethyl-4.5.6-trimethoxy-phthalid (XVI) über 3-Carboxy-4.5.6-trimethoxy-phthalid (XIX) durch Decarboxylierung in guter Ausbeute erhalten wurde. Die Nitrierung von XXI mit 70-proz. Salpetersäure ergab in schlechter Ausbeute 4.5.6-Trimethoxy-7-nitrophthalid (XXII), das glatt zum 4.5.6-Trimethoxy-7-amino-phthalid (XXIII) reduziert werden konnte. XXIII zeigt vor allem in verd. Alkohol violette Fluoreszenz. Durch Sandmeyer-Reaktion entstand 4.5.6-Trimethoxy-7-jod-phthalid (XXIV), woraus mit Kaliummethylat in absol. Methanol in Analogie zur Synthese von 5-Methyl-6.7-

¹²⁾ H. J. TEUBER und G. JELLINEK, Chem. Ber. **85**, 95 [1952].

¹³⁾ H. J. TEUBER und W. RAU, Chem. Ber. **86**, 1036 [1953]; H. J. TEUBER und N. GÖTZ, ebenda **87**, 1236 [1954]; H. J. TEUBER und G. STAIGER, ebenda **87**, 1251 [1954]; **88**, 802 [1955].

¹⁴⁾ R. ALIMCHANDANI, J. chem. Soc. [London] **125**, 539 [1924].

¹⁵⁾ W. B. WHALLEY, J. chem. Soc. [London] **1951**, 3229.

¹⁶⁾ C. GRUNDMANN und G. WEISSE, Chem. Ber. **84**, 684 [1951].

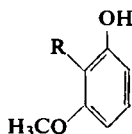
¹⁷⁾ W. DEUSCHEL, Helv. chim. Acta **34**, 2415 [1951].

¹⁸⁾ F. E. KING und T. J. KING, J. chem. Soc. [London] **1942**, 726.

dimethoxy-phthalid¹⁹⁾ 4.5.6.7-Tetramethoxy-phthalid (XXV), wenn auch in geringer Ausb., erhalten werden konnte. Dabei bildete sich in beachtlicher Menge 4.5.6-Trimethoxy-phthalid (XXI) zurück. Die gleiche Verbindung entsteht auch (40% d. Th.) bei der Verkochung des Diazoniumsalzes des 4.5.6-Trimethoxy-7-amino-phthalids.

Der Versuch, in den aus 3-Carboxy-4.5.6-trimethoxy-phthalid (XIX) dargestellten Ester XX mit Hilfe von Natrium und Methyljodid eine Methylgruppe am der Carbäthoxygruppe benachbarten C-Atom einzuführen, mißlang.

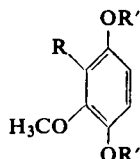
Da die Nitrierung von XXI zu XXII nicht immer befriedigend verlief, haben wir 4.5.6.7-Tetramethoxy-phthalid (XXV) aus 1.2.3.4-Tetramethoxy-benzol (XXIX) aufgebaut. Die beste bisher beschriebene Synthese von XXIX geht vom Gallacetophenon aus²⁰⁾. Die folgende, bessere Darstellungsweise wurde ausgearbeitet: Der aus Pyrogallol über Pyrogallol-carbonsäure-(4) erhältliche Pyrogallol-1.2-dimethyläther (XXVI)²¹⁾ wurde mit Kaliumnitrosodisulfonat nach der Methode von TEUBER^{12,13)} zu 2.3-Dimethoxy-*p*-benzochinon (XXVII) oxydiert. Mit Schwefeldioxyd wurde das Chinon zum 2.3-Dimethoxy-hydrochinon (XXVIII) reduziert, das leicht zum 1.2.3.4-



XXVI: R = OCH₃

XXX: R = COCH₃

XXXI: R = C₂H₅



XXVIII: R = OCH₃, R' = H

XXIX: R = OCH₃, R' = CH₃

XXXII: R = C₂H₅, R' = CH₃

Tetramethoxy-benzol (XXIX) methylierbar ist (Ausb. etwa 50% d. Th., bezogen auf XXVI). Dimethoxy-benzochinon und Dimethoxy-benzohydrochinon (XXVII und XXVIII) wurden bereits von BAKER^{21,22)}, allerdings auf andere Weise, in wesentlich schlechterer Ausbeute erhalten.

Auch die Darstellung des zur Echinochromsynthese nach WALLENFELS²³⁾ benötigten 2-Äthyl-1.3.4-trimethoxy-benzols (XXXII) konnte analog verbessert werden. 2-Hydroxy-6-methoxy-acetophenon (XXX)²³⁾ wurde mit Zinkamalgam reduziert. Das erhaltene 2-Hydroxy-6-methoxy-äthylbenzol (XXXI) wurde ohne Isolierung der Zwischenprodukte mit Kaliumnitrosodisulfonat, Schwefeldioxyd und Dimethylsulfat in XXXII übergeführt. Die Ausbeute betrug 30% d. Th. (bezogen auf XXX), gegenüber 9% nach Wallenfels.

1.2.3.4-Tetramethoxy-benzol (XXIX) läßt sich mit Formaldehyd und Salzsäure leicht zum 1.2-Bis-chlormethyl-3.4.5.6-tetramethoxy-benzol (XXXIII) chlormethylieren. Dieses wurde über die Diacetoxyverbindung XXXIV in den 3.4.5.6-Tetra-

¹⁹⁾ J. BLAIR und G. T. NEWBOLD, J. chem. Soc. [London] 1954, 3935.

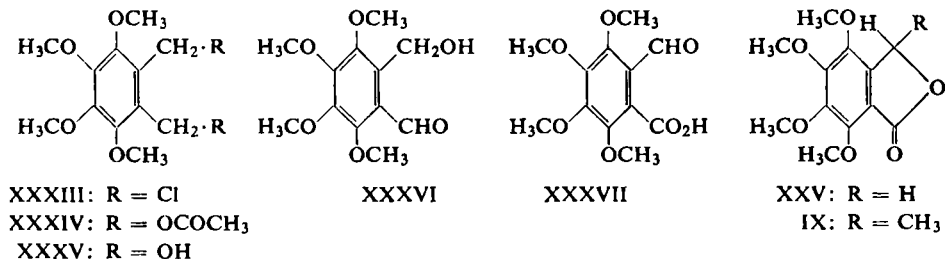
²⁰⁾ W. BAKER, E. JUKES und C. SUBRAHMANYAM, J. chem. Soc. [London] 1934, 1681.

²¹⁾ W. BAKER und H. A. SMITH, J. chem. Soc. [London] 1931, 2542.

²²⁾ W. BAKER und R. I. SAVAGE, J. chem. Soc. [London] 1938, 1602.

²³⁾ K. WALLENFELS, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 785 [1942].

methoxy-phthalalkohol (XXXV) übergeführt. Mit aktivem Manganäoxyd²⁴⁾ erhielt man daraus den Aldehydalkohol (2-Hydroxymethyl-3,4,5,6-tetramethoxy-benzaldehyd, XXXVI), der als 2,4-Dinitrophenylhydrazon charakterisiert wurde. Zur Darstellung des 4,5,6,7-Tetramethoxy-phthalids (XXV) wurde der Dialkohol XXXV mit Natriumdichromat in Eisessig²⁵⁾ oxydiert. XXV wurde so in einer Gesamtausbeute von 15–20% d. Th. aus 1,2,3,4-Tetramethoxy-benzol erhalten. Der uns gleichfalls interessierende Tetramethoxy-*o*-phthalaldehyd, der mit Glyoxal ein Naphthochinon liefern sollte^{25, 26)}, ist aus XXXV weder mit Dichromat noch mit *N*-Brom-succinimid zugänglich.



3-Alkyl-phthalide können leicht aus Phthalaldehydsäuren durch Grignard-Reaktion gewonnen werden^{10, 27)}. Wir stellten in Analogie zu einer Arbeit englischer Autoren²⁸⁾ 3,4,5,6-Tetramethoxy-phthalaldehydsäure (XXXVII) aus dem Phthalid XXV mit *N*-Brom-succinimid dar, erhielten sie aber auch direkt aus dem 3,4,5,6-Tetramethoxy-*o*-phthalalkohol (XXXV) ebenfalls mit Bromsuccinimid und gewannen aus ihr mit Methylmagnesiumjodid 3-Methyl-4,5,6,7-tetramethoxy-phthalid (IX) in 50–60-proz. Ausbeute.

III. NAPHTHOCHINONE AUS *o*-DIACYLBENZOLEN

Für die Ausbeute bei der *oxydativen Ringschlußreaktion der o-Diacylbenzole zu Naphthochinonen mit Hilfe von Selenäoxyd* ist der Reinheitsgrad der Diketone maßgeblich. Nur die aus den *o*-Alkyl-acylbenzolen gewonnenen Diketone *o*-Diäcetylbenzol (II) und *o*-Acetyl-*n*-butyrophenon (IV) sind reine Verbindungen, während die aus Methylphthaliden gewonnenen Diketone VI, VIII, X und XI, wie oben ausgeführt wurde, nicht rein erhalten werden konnten, wobei der Prozentgehalt an Diketon in der genannten Reihenfolge abnimmt.

Die Ausbeute an 2-Hydroxy-naphthochinon-(1,4) (XXXVIII) aus *o*-Diäcetylbenzol bei der Oxydation mit Selenäoxyd ist allerdings gering. Hauptsächlich werden in diesem Falle wohl Dichinone gebildet wie bei der Oxydation von α -Tetralon mit

²⁴⁾ J. ATTENBURROW, A. F. B. CAMERON, J. H. CHAPMAN, R. M. EVANS, B. A. HEMS, A. B. A. JANSEN und T. WALKER, J. chem. Soc. [London] 1952, 1094.

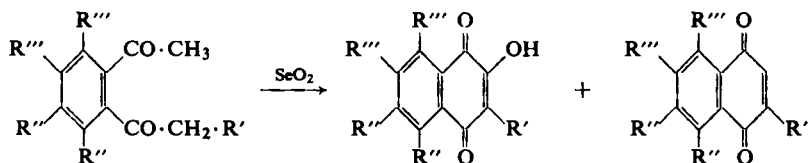
²⁵⁾ F. WEYGAND, K. VOGELBACH und K. ZIMMERMANN, Chem. Ber. 80, 391 [1947].

²⁶⁾ F. WEYGAND, Ber. dtsh. chem. Ges. 75, 625 [1942]; F. WEYGAND und K. HENKEL, ebenda 76, 818 [1943]; F. WEYGAND, H. WEBER und J. F. GROVE, Chem. and Ind. 1954, 106.

²⁷⁾ E. MERMOD und H. SIMONIS, Ber. dtsh. chem. Ges. 41, 982 [1908].

²⁸⁾ J. BLAIR, J. BROWN und G. T. NEWBOLD, J. chem. Soc. [London] 1955, 708.

Selendioxyd²⁹⁾. Aus *o*-Acetyl-*n*-butyrophenon (IV) bildet sich 2-Hydroxy-3-äthyl-naphthochinon-(1.4) (XXXIX) in 40-proz. Ausbeute. Daneben entstehen noch Spuren des nicht hydroxylierten Chinons (2-Äthyl-naphthochinon-(1.4) (XL)).



II: R', R'', R''' = H

XXXVIII: R', R'', R''' = H

IV: R' = C₂H₅;
R'', R''' = H

XXXIX: R' = C₂H₅;
R'', R''' = H

XL: R' = C₂H₅;
R'', R''' = H

VI: R' = CH₃;
R'', R''' = H

XLI: R' = CH₃;
R'', R''' = H

XLII: R' = CH₃;
R'', R''' = H

VIII: R' = CH₃;
R'' = OCH₃; R''' = H

XLIII: R' = CH₃;
R'' = OCH₃; R''' = H

X: R' = CH₃;
R'', R''' = OCH₃

XLIV: R' = CH₃;
R'', R''' = OCH₃

XLV: R' = CH₃;
R'', R''' = OCH₃

XI: R' = C₂H₅;
R'', R''' = OCH₃

XLVI: R' = C₂H₅;
R'', R''' = OCH₃

XLVII: R' = C₂H₅;
R'', R''' = OCH₃

Während nach der Oxydation von *o*-Acetyl-propiofenon (VI) mit Selendioxyd neben 2-Hydroxy-3-methyl-naphthochinon-(1.4) (XLI) noch die nichthydroxylierte Verbindung, das 2-Methyl-naphthochinon-(1.4) (XLII), isoliert werden konnte, gelang dies, von 2-Acetyl-5.6-dimethoxy-propiofenon (VIII) ausgehend, nicht. Mit Hilfe der Gegenstromverteilung konnte 2-Hydroxy-3-methyl-5.6-dimethoxy-naphthochinon-(1.4) (XLIII) leicht in reiner Form isoliert werden. Bei der Oxydation der aus 3-Methyl-4.5.6.7-tetramethoxy-phthalid (IX) nur in sehr geringer Menge erhaltenen und stark verunreinigten Diketone 2-Acetyl-3.4.5.6-tetramethoxy-propiofenon (X) und 2-Acetyl-3.4.5.6-tetramethoxy-*n*-butyrophenon (XI), für deren Vorhandensein die positive Farbreaktion mit Anilin/Essigsäure sprach, erhielten wir nur wenig chinoides Material, so daß keine krist. Verbindungen isoliert werden konnten. Jeweils ein Teil der Reaktionsprodukte löste sich in verd. Natriumcarbonatlösung sowie in verd. Natronlauge mit roter Farbe und ergab nach Chromatographie an Aluminiumoxyd je ein gelbes Öl. Diese zeigen Absorptionsmaxima bei 260 und 297–298 m μ (in Essigester). Auf Grund der Löslichkeit in Alkalien unter Farbvertiefung und der Tatsache, daß Vitamin K₁³⁰⁾ und 2.3-Dimethoxy-naphthochinon-(1.4) bei 260 m μ ein Absorptionsmaximum besitzen, nehmen wir an, daß es sich bei den beiden Substanzen um 2-Hydroxy-3-methyl-5.6.7.8-tetramethoxy-naphthochinon-(1.4) (XLIV) bzw. 2-Hydroxy-3-äthyl-5.6.7.8-tetramethoxy-naphthochinon-(1.4) (XLVI) handelt. Durch Chro-

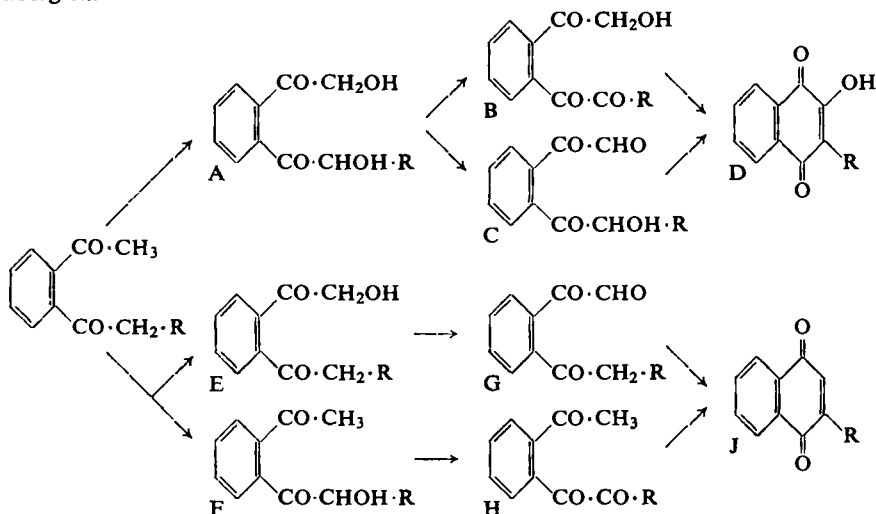
²⁹⁾ F. WEYGAND und I. FRANK, Chem. Ber. **84**, 591 [1951].

³⁰⁾ A. E. GILLAM und E. S. STERN, An Introduction to Electronic Absorption Spectroscopy in Organic Chemistry, S. 203, Arnold, London [1955].

matographie der in Natriumcarbonat unlöslichen Bestandteile an Aluminiumoxyd wurde neben anderen Fraktionen je ein gelbes Öl erhalten mit einem Absorptionsmaximum bei 260 m μ (in Essigester). Ob die Verbindungen XLV bzw. XLVII vorliegen, ist nicht mit Sicherheit zu sagen.

Bezüglich des *Reaktionsmechanismus* des oxydativen Ringschlusses von *o*-Diacylbenzolen zu 2-Hydroxy-naphthochinonen nahmen wir zunächst an, daß die in 2-Stellung nicht hydroxylierten Naphthochinone Zwischenprodukte seien. Dies trifft jedoch nicht zu, da sie unter den Reaktionsbedingungen von Selendioxyd nicht hydroxyliert werden.

Man nimmt an, daß Selendioxyd eine aktivierte Methyl- bzw. Methylengruppe zunächst zum Carbinol oxydiert, welches sodann zur Aldehyd- bzw. Ketogruppe dehydriert wird³¹⁾. In unserem Falle bildet sich wohl überwiegend durch die gleichzeitige Oxydation an beiden aktivierten Stellen ein Diketol (A), das, sobald eine Alkoholgruppe in eine Aldehyd- bzw. Ketogruppe verwandelt ist (B bzw. C), durch Wasserabspaltung in die energetisch begünstigte Ringstruktur des Chinons (D) übergeht.

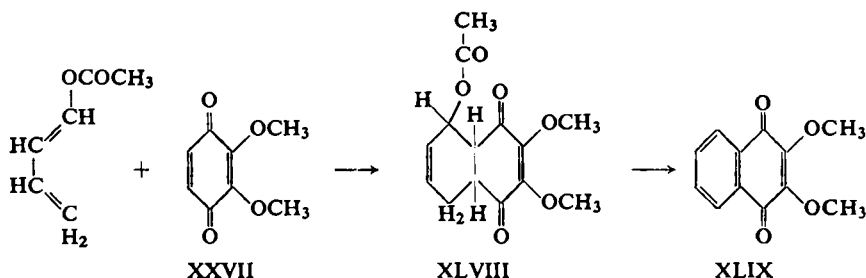


In geringerem Umfange kann sich zunächst auch ein Monoalkohol (E bzw. F) bilden, der zu G bzw. H dehydriert wird, bevor ein Angriff an der anderen aktivierten Gruppe erfolgt. Durch Ringschluß unter Wasserabspaltung entsteht das nicht hydroxylierte Naphthochinon (J).

Das bei der oben beschriebenen Synthese von 1.2.3.4-Tetramethoxy-benzol erhaltene 2.3-Dimethoxy-benzochinon-(1.4) (XXVII) gibt bei der Diensynthese mit 1-Acetoxy-butadien in der Kälte 2.3-Dimethoxy-5-acetoxy-5.8.9.10-tetrahydro-naphthochinon-(1.4) (XLVIII), das in der Hitze unter Abspaltung von Essigsäure unter Disproportionierung in 2.3-Dimethoxy-naphthochinon-(1.4) (XLIX) übergeht. Durch Zusatz von Selendioxyd bei der Diensynthese wird die Ausb. an XLIX nahezu quantitativ. Verwendet man an Stelle von 1-Acetoxy-buta-

³¹⁾ F. KLAGES, Lehrbuch der organischen Chemie, Bd. II, S. 316, W. de Gruyter, Berlin 1954.

dien das 1-Äthoxy-butadien, so wird ebenfalls XLIX gebildet, ohne daß das zunächst entstehende Addukt faßbar ist.



Für gewährte Stipendien danken wir bestens den FARBWERKEN HOECHST, Frankfurt a. Main-Höchst (an H. WEBER), und dem DEUTSCHEN AKADEMISCHEN AUSTAUSCHDIENST, Bonn (an E. MAEKAWA).

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE*)

2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) (XXXVIII) aus o-Diacetylbenzol (II): 1 g o-Diacetylbenzol⁴⁾ wurde mit 2 g Seldioxid in 10 ccm Isopropylalkohol und 3 ccm Wasser 3–4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei sich die Lösung rotbraun färbte. Nach Abfiltrieren des ausgefallenen Selens und Einengen des Lösungsmittels wurde in Äther aufgenommen und die überschüssige selenige Säure mit Wasser ausgewaschen. Mehrfaches Ausziehen mit 2*n* NaOH ergab eine rotbraune Lösung, aus der sich beim Ansäuern 350 mg uneinheitliche rote Substanz abschieden. Als beste Reinigungsmethode erwies sich die Gegenstromverteilung zwischen einer 1-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Essigester. Während die aus Essigester erhaltene Substanz nicht identifiziert werden konnte, erbrachte die Aufarbeitung des Hydrogencarbonat-Extraktes der 25 Einzelelemente reines 2-Hydroxy-naphthochinon-(1.4) vom Schmp. 192–195° (Lit.³²⁾: 193–195°). Zur Charakterisierung wurde die Verbindung mit Zinkstaub, wasserfreiem Kaliumacetat und Acetanhydrid in 1.2.4-Triacetoxy-naphthalin vom Schmp. 134–137°³³⁾ und mit Diazomethan in 2-Methoxy-naphthochinon-(1.4) vom Schmp. 178–180° (Lit.³²⁾: 183°) übergeführt.

o-Äthyl-butyrophenon (III)

a) aus o-Jod-äthylbenzol: In einem mit Rückflußkühler, Rührer und Tropftrichter versehenen Dreihalskolben wurden 5 g mit Äther bedecktes Magnesium zuerst mit einigen Tropfen Methyljodid aktiviert und dann mit 46 g o-Jod-äthylbenzol⁴⁾ in 50 ccm absol. Äther behandelt. Nach 1stdg. Erhitzen wurden 15 g *n*-Butyraldehyd in wenig Äther unter Rühren langsam eingetragen, worauf ½ Stde. erwärmt wurde. Die nach Hydrolyse mit Eis und 2*n* H₂SO₄ erhaltene äther. Phase wurde mit Natriumcarbonatlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Es blieben 33 g schwarzbraunes Öl zurück, die in 100 ccm Eisessig gelöst und nach langsamer Zugabe von 8 g Chromtrioxyd in Eisessig/Wasser auf dem Wasserbad erwärmt wurden. Es wurde mit dem doppelten Volumen Wasser versetzt, ausgeäthert und die äther. Lösung mit Natriumcarbonatlösung gewaschen, über Calciumchlorid getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde i. Vak.

*) Mikroanalysen: Dr. U. FAASS.

³²⁾ L. F. FIESER, J. Amer. chem. Soc. **48**, 2930 [1926].

³³⁾ L. F. FIESER und J. T. DUNN, J. Amer. chem. Soc. **59**, 1016 [1937].

destilliert: Sdp.₁₂ 123—128°, 12 g *o*-Äthyl-*n*-butyrophenon (34% d. Th., bezogen auf *o*-Jod-äthylbenzol). *Semicarbazon*: Schmp. 136—138° aus Alkohol.

C₁₃H₁₉ON₃ (233.3) Ber. C 66.32 H 8.22 N 18.01 Gef. C 66.10 H 8.20 N 17.92

b) aus *o*-Äthyl-anilin: 30 g *o*-Äthyl-anilin⁴⁾ wurden mit 57 ccm konz. Salzsäure, 50 ccm Wasser und 100 g Eis versetzt und mit 17.5 g Natriumnitrit in 25 ccm Wasser in üblicher Weise diazotiert. Die Reaktionslösung wurde nach Neutralisation mit 22 g Natriumacetat in 35 ccm Wasser bei 10—15° unter die Oberfläche einer stark gerührten Lösung von 12.5 g krist. Kupfersulfat, 1 g Natriumsulfit und 165 g Natriumacetat in 200 ccm Wasser, in dem 33 g *n*-Butyraldoxim suspendiert waren, eingetragen. Einstündiges Rühren bei Zimmertemperatur vervollständigte die Reaktion. Dann wurde 3 Stdn. mit 230 ccm konz. Salzsäure unter Rückfluß gekocht. Nach Wasserdampfdestillation und Rektifizierung i. Vak. erhielt man nur 4 g der gesuchten Verbindung (10% d. Th., auf *o*-Äthyl-anilin bezogen). Sdp.₁₃ 125—130°; *Semicarbazon*: Schmp. 137—138°.

o-Acetyl-butyrophenon (IV): 15 g *o*-Äthyl-butyrophenon wurden in 200 ccm Wasser, das 45 g Magnesiumnitrat enthielt, bei 70° mit 21.6 g Kaliumpermanganat in möglichst wenig Wasser unter Durchmischung mit einem Vibromischer während 8 Stdn. oxydiert. Das nach dem Absaugen zurückgebliebene Mangandioxyd wurde gut mit Äther gewaschen und das Filtrat solange mit Äther ausgezogen, bis es nur noch schwache Farbreaktion mit Anilin/Essigsäure zeigte. Die Destillation der eingeengten äther. Extrakte i. Hochvak. ergab folgende Fraktionen: Sdp._{0.2} 84—110°, 11 g Ausgangsprodukt; Sdp._{0.2} 110—126°, 1 g Zwischenlauf; Sdp._{0.2} 126—128°, 1.5 g *o*-Acetyl-butyrophenon (Ausb. 50%, bezogen auf umgesetztes *o*-Äthyl-butyrophenon). Die letzte Fraktion wurde noch einmal i. Hochvak. destilliert. Farbloses Öl.

C₁₂H₁₄O₂ (190.2) Ber. C 76.07 H 7.37 Gef. C 75.73 H 7.69

2-Hydroxy-3-äthyl-naphthochinon-(1.4) (XXXIX): 1 g *o*-Acetyl-*n*-butyrophenon und 1.5 g Selenodioxyd wurden in 20 ccm Isopropylalkohol und 2 ccm Wasser 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abfiltrieren des abgeschiedenen Selen wurde das gelbe Filtrat i. Vak. eingeengt und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Zur Entfernung der selenigen Säure wurde der Essigesterauszug mehrmals mit Wasser gewaschen. Darauf wurde mit 2 *n* NaOH ausgezogen. Beim Ansäuern der tiefroten Natriumhydroxyd-Lösung fielen 500 mg eines orangegelben Körpers aus, dessen Sublimation i. Hochvak. bei 80—90° 420 mg (40% d. Th.) der gelben Verbindung XXXIX vom Schmp. 136—137° (Lit.³⁴⁾: 137—138°) erbrachte.

Die Essigesterlösung, die nach dem Ausziehen mit Natriumhydroxyd noch gelb gefärbt war, wurde getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende gelbe Öl wurde heiß mit 2 *n* Essigsäure ausgezogen. Aus der erkalteten Lösung fielen etwa 20—25 mg gelbe Nadeln aus, die sich als 2-Äthyl-naphthochinon-(1.4) (XL) vom Schmp. 85—87° (Lit.³⁵⁾: 87—88°) herausstellten.

2-Hydroxy-3-methyl-naphthochinon-(1.4) (XLI): Zu der aus 0.6 g Magnesiumspänen und 2.4 g Äthylbromid auf die übliche Art dargestellten Grignard-Verbindung ließ man unter lebhaftem Rühren eine Lösung von 3 g 3-Methyl-phthalid⁸⁾ in 25 ccm Äther zutropfen. Es fiel ein farbloser, flockiger Niederschlag aus, der nach kurzem Erhitzen mit 5 g Magnesiumnitrat in 50 ccm Wasser hydrolysiert wurde. Nach Abziehen des überstehenden Äthers i. Vak. bei 20° Badtemperatur wurde mit 2.1 g Kaliumpermanganat in der Kälte oxydiert. Vom ausgefallenen Mangandioxyd wurde abfiltriert; dieses muß gut nachgewaschen werden. 3 Tropfen des Filtrats zeigten mit Anilin und Eisessig in der Hitze eine violette Färbung, die nach wenigen Minuten hellblau wurde. Die äther. Extrakte ergaben nach der Aufarbeitung

³⁴⁾ S. C. HOOKER, J. Amer. chem. Soc. **58**, 1174 [1936].

³⁵⁾ O. KRUBER und W. SCHADE, Ber. deutsch. chem. Ges. **69**, 1729 [1936].

2.5 g eines gelben Öles. Die Reindarstellung von o-Acetyl-propiophenon (VI) hieraus gelang weder durch Destillation noch durch Chromatographie an Aluminiumoxyd.

Saure Hydrolyse der Grignard-Verbindung und anschließende Oxydation mit Natriumdichromat bzw. Kaliumpermanganat ergab ein Produkt, das nur sehr schwache Farbreaktion mit Anilin/Essigsäure zeigte.

500 mg des Rohproduktes wurden in 5 ccm Isopropylalkohol gelöst und 3 Stdn. mit 0.8 g Selendioxyd in 1 ccm Wasser unter Rückfluß gekocht. Nachdem vom Selen abfiltriert worden war, engte man das Filtrat ein, nahm es mit Essigester auf und wusch mehrmals mit Wasser. Dann wurde mit 2 n NaOH ausgeschüttelt und der Auszug mit 2 n H₂SO₄ angesäuert. 75 mg 2-Hydroxy-3-methyl-naphthochinon-(1.4) fielen in gelben Nadeln aus; Schmp. nach Sublimation i. Hochvak. 170–172° (Lit.³⁶⁾: 172–173°); Ausb. 10% d. Th., bez. auf 3-Methyl-phthalid.

Aus dem Essigester gelang es, nach Abdampfen des Lösungsmittels und Aufnehmen in heißer verdünnter Essigsäure, einige gelbe Nadeln vom Schmp. 102° zu erhalten. Reines 2-Methyl-naphthochinon-(1.4) (XLII) schmilzt bei 106°³⁶⁾.

2-Methyl-naphthochinon-(1.4) ergab beim Versuch der Oxydation mit Selendioxyd das Ausgangsprodukt quantitativ zurück.

2-Hydroxy-3-methyl-5.6-dimethoxy-naphthochinon-(1.4) (XLIII): 1.8 g 3-Methyl-6.7-dimethoxy-phthalid (VII)¹⁰⁾ in 150 ccm Äther ließ man zu einer aus 1.2 g Äthylbromid und 0.35 g Magnesium hergestellten Grignard-Lösung unter starkem Turbinieren zutropfen. Es bildete sich ein farbloser, flockiger Niederschlag, der unter Erwärmen noch ½ Stde. weitergerührt wurde. Darauf wurde das Addukt mit 3 g Magnesiumnitrat und 50 ccm Wasser zersetzt, der Äther in der Kälte i. Vak. abgezogen und die wäbr. Lösung unter Rühren bei Zimmertemperatur mit 1 g Kaliumpermanganat, in Wasser gelöst, oxydiert. Man filtrierte und wusch das Mangandioxyd gut mit Äther aus. (Die Farbreaktion des Filtrats mit Anilin/Essigsäure war intensiv grün, was auf die Bildung von 2-Acetyl-5.6-dimethoxy-propiophenon (VIII) hinweist.) Es wurde mehrmals ausgeäthert und das Lösungsmittel nach Trocknen über Natriumsulfat abgedampft: 1.7 g gelbes Öl, das von einem Festkörper durchsetzt war.

Das Öl wurde in 30 ccm Isopropylalkohol aufgenommen und mit 1.6 g Selendioxyd in 3 ccm Wasser 3 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Abfiltrieren des Selen wurde die tiefgelbe Lösung eingengt, mit Äther aufgenommen und mit Wasser gewaschen. In einer aus 25 Elementen bestehenden Gegenstromverteilungsapparatur wurde das Produkt zwischen einer 1-proz. Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und Essigester verteilt. Aus der intensiv rot gefärbten Hydrogencarbonat-Phase wurden beim Ansäuern schöne gelbe Spieße gewonnen. Ausb. ca. 100 mg; Schmp. 195–197°. Die Substanz wurde bei 130° Ölbadtemperatur i. Hochvak. sublimiert.

C₁₃H₁₂O₅ (248.2) Ber. C 62.90 H 4.87 OCH₃ 25.01 Gef. C 62.98 H 4.97 OCH₃ 25.23

Die aus der Essigester-Phase erhaltene kleine Menge roter Substanz konnte nicht näher identifiziert werden.

3-Methyl-4-amino-6.7-dimethoxy-phthalid (XIII): 11 g 3-Methyl-4-nitro-6.7-dimethoxy-phthalid¹¹⁾ wurden in Methanol/Essigester (1:1) gelöst und nach Zugabe von etwa 3 g Raney-Nickel mit Wasserstoff unter Schütteln bei Zimmertemperatur reduziert. Nach Filtrieren und Einengen blieben 9 g Rohprodukt zurück, die nach Umkristallisation aus Methanol 8.5 g (91% d. Th.) farblose Nadeln ergaben; Schmp. 152–153°.

C₁₁H₁₃O₄N (224.2) Ber. C 59.18 H 5.87 N 6.28 OCH₃ 27.80

Gef. C 58.54 H 5.82 N 6.35 OCH₃ 27.70

Dieses Amin zeigte eine rot-violette Farbreaktion mit o-Diacetylbenzol/Essigsäure.

³⁶⁾ R. J. ANDERSON und M. S. NEWMAN, J. biol. Chemistry 103, 405 [1933].

N-Acetylderivat: 200 mg *XIII* wurden in 1 ccm 50-proz. Essigsäure gelöst und 10 Min. mit 2 ccm *Acetanhydrid* gekocht. Nach Einengen i. Vak. kamen aus Benzol farblose Nadeln, Schmp. 163°.

$C_{13}H_{15}O_5N$ (265.3) Ber. N 5.28 Gef. N 5.34

Hydrobromid: Farblose Blättchen, Schmp. 183°.

3-Methyl-4-hydroxy-6.7-dimethoxy-phthalid (XIV): 2 g des *Amins XIII* wurden in 2 ccm konz. Schwefelsäure und 4.6 ccm Wasser gelöst, nach Zugabe von 8 g Eis mit 0.67 g Natriumnitrit in 3 ccm Wasser unter Außenkühlung diazotiert und schließlich auf dem Wasserbad erwärmt. Bei 80° schied sich unter Stickstoff-Entwicklung ein rotes Pulver ab, das abgesaugt (0.4 g) und dreimal i. Hochvak. bei einer Ölbadtemperatur unter 150° sublimiert wurde: 0.1 g farblose Nadeln, die dunkelgrüne Eisen(III)-chlorid-Reaktion zeigten. Oft bildete sich bei dieser Reaktion ein Harz; kein Schmp., sublimiert bei 150°.

$C_{11}H_{12}O_5$ (224.2) Ber. C 58.92 H 5.40 Gef. C 59.16 H 5.51

3-Methyl-4-jod-6.7-dimethoxy-phthalid (XV): 4 g *XIII* wurden in 3 ccm konz. Schwefelsäure und 20 ccm Wasser heiß gelöst und bei 0° mit 2 g Natriumnitrit (fest) diazotiert. Nachdem man die überschüss. salpetrige Säure mit Harnstoff zersetzt hatte, wurde eine Lösung von 4 g *Kaliumjodid* in 15 ccm Wasser zugegeben. Das Gemisch wurde 3 Stdn. bei Zimmertemperatur stengelassen, dann 10 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Das dabei abgeschiedene Öl wurde nach 12 Stdn. fest. Ausbeute nach zweimaliger Umkristallisation aus Äthanol: 4 g (68% d. Th.), Schmp. 104°, Schmp. 104°, gelbe Blättchen.

$C_{11}H_{11}O_4J$ (334.1) Ber. C 39.54 H 3.32 J 37.98 Gef. C 39.70 H 3.38 J 37.92

3-Dichlormethyl-4.5.6-trimethoxy-phthalid (XVII): a) 1 g *3-Trichlormethyl-4.5.6-trimethoxy-phthalid (XVI)*¹⁴ wurde in 10 ccm Eisessig 30 Min. mit 2 g Zinkstaub unter Rückfluß erhitzt. Nach Filtrieren und Versetzen mit Wasser wurde das abgeschiedene farblose Pulver aus Methanol umkristallisiert: 0.89 g farblose Blättchen, Schmp. 120°.

$C_{12}H_{12}O_5Cl_2$ (307.1) Ber. C 46.92 H 3.94 Cl 22.76 Gef. C 46.62 H 4.18 Cl 23.37

b) Eine Lösung von 1.3 g *XVI*¹⁴ in 10 ccm Methanol wurde mit einer Messerspitze Kupferacetat auf dem Wasserbad erwärmt, nach Zugabe von 2.6 g Zinkstaub 45 Min. unter Rückfluß gekocht und filtriert. Nach Versetzen mit Wasser wurde das abgeschiedene Pulver aus Methanol umkristallisiert: 0.9 g (75%) farblores Pulver, Schmp. und Misch-Schmp. mit dem nach a) erhaltenen Produkt 120°.

4.5.6-Trimethoxy-phthalid-carbonsäure-(3)-äthylester (XX): 4 g *4.5.6-Trimethoxy-phthalid-carbonsäure-(3)*¹⁴ wurden in 100 ccm Äthanol mit 1 ccm konz. Schwefelsäure 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten versetzte man mit 400 ccm Wasser und ließ über Nacht im Eisschrank stehen. Das gebildete feste Produkt wurde abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert: 4.25 g (96.2% d. Th.) farblose Nadeln, Schmp. 59.5–60°.

$C_{14}H_{16}O_7$ (296.3) Ber. C 56.75 H 5.44 Gef. C 56.87 H 5.76

4.5.6-Trimethoxy-phthalid (XXI): 1.4 g *4.5.6-Trimethoxy-phthalid-carbonsäure-(3)*¹⁴ wurden mit 4 g Naphthalin auf 200–210° erhitzt. Nach Beendigung der Kohlendioxyd-Entwicklung wurde das Naphthalin mit Wasserdampf abgeblasen, der gelbe Rückstand dreimal aus Essigester und zweimal aus Äthanol umkristallisiert: 0.71 g (60% d. Th.) farblose Nadeln, Schmp. 135–136° (Lit.¹⁸): 135–136°.

4.5.6-Trimethoxy-7-nitro-phthalid (XXII): 2 g *XXI* wurden in 15 ccm konz. *Salpetersäure* unter Eiskühlung gelöst. Man beließ 10 Min. bei 0° und goß auf Eis. Der Niederschlag wurde aus Methanol umkristallisiert: 0.85 g (35% d. Th.) farblose Nadeln, Schmp. 116 bis 116.5°.

$C_{11}H_{11}O_7N$ (269.2) Ber. C 49.07 H 4.12 N 5.20 Gef. C 49.52 H 4.32 N 5.25

4.5.6-Trimethoxy-7-amino-phthalid (XXIII): 4.8 g XXII wurden bei Zimmertemperatur und unter normalem Druck in Methanol/Essigester (1:1) mit Wasserstoff und Raney-Nickel reduziert: Aus Methanol umkristallisiert: 3.85 g (88% d. Th.) farblose Nadeln, Schmp. 92.5°. Die Verbindung zeigt violette Fluoreszenz in verd. Lösungen verschiedener organischer Flüssigkeiten, besonders in Alkoholen, und gibt eine dunkelviolette Farbreaktion mit o-Diacetylbenzol/Essigsäure.

$C_{11}H_{13}O_5N$ (239.2) Ber. C 55.02 H 5.50 N 5.88 Gef. C 55.47 H 5.56 N 6.20

N-Acetylverbindung: Schmp. 151°.

4.5.6-Trimethoxy-7-jod-phthalid (XXIV): 4 g des Amins XXIII wurden in 3 ccm konz. Schwefelsäure und 20 ccm Wasser heiß gelöst und bei 0° mit 2 g Natriumnitrit diazotiert. Überschüss. salpetrige Säure wurde mit Harnstoff zersetzt. Nach Behandeln der Lösung mit 4 g Kaliumjodid in 15 ccm Wasser ließ man 3 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen, dann wurde 10 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Die als Öl abgetrennte, rohe Jodverbindung war nach 12 Stdn. fest geworden: 4.4 g (73% d. Th.) farblose Nadeln, Schmp. 98.5–99° (aus Äthanol).

$C_{11}H_{11}O_5J$ (350.1) Ber. C 37.37 H 3.17 J 36.25 Gef. C 37.57 H 3.30 J 36.39

4.5.6.7-Tetramethoxy-phthalid (XXV): Man kochte 3.15 g XXIV und 100 mg Kupferbronze mit einer aus 0.95 g Kalium und 50 ccm absol. Methanol dargestellten Kaliummethylat-Lösung 24 Stdn. unter Rückfluß, filtrierte und engte das Filtrat i. Vak. ein. Der Rückstand, mit wenig Äthanol gewaschen und zweimal aus Wasser umkristallisiert, ergab 0.5 g (24% d. Th.) rosenfarbige Nadeln, Schmp. 53°, die mit Tierkohle nicht zu entfärben waren.

$C_{12}H_{14}O_6$ (254.2) Ber. C 56.69 H 5.55 Gef. C 56.54 H 5.54

Daneben wurden aus der äthanolischen Lösung 0.3 g (15% d. Th.) 4.5.6-Trimethoxy-phthalid gewonnen und durch Misch-Schmelzpunkt identifiziert.

Pyrogallol-carbonsäure-(4)²¹⁾: 100 g Pyrogallol wurden mit 500 g Kaliumhydrogencarbonat gut verrieben und in einen mit Kohlendioxyd gefüllten Kolben gegeben. Der leicht verkorkte Kolben wurde 4 Stdn. auf 170° Badtemperatur erhitzt. Danach wurde der Inhalt in ca. 1.5 l Wasser heiß gelöst, die Lösung abdekantiert (evtl. filtriert) und mit etwa 500 ccm konz. Salzsäure vorsichtig angesäuert. Über Nacht schieden sich graue Kristalle ab, die abgesaugt, mit Wasser gut gewaschen und 12 Stdn. bei 100° getrocknet wurden. Ausb. ca. 80 g (60% d. Th.); das Produkt wurde ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet.

Pyrogallol-1.2-dimethyläther (XXVI)^{21,37)}: 150 g Natriumhydroxyd wurden in 750 ccm Wasser gelöst, nach Versetzen mit 125 g Pyrogallol-carbonsäure-(4) wurde abgekühlt und im verkorkten Kolben unter Eiskühlung mit 125 ccm Dimethylsulfat ca. 10 Min. geschüttelt. Die Methylierung wurde mit der gleichen Menge Dimethylsulfat wiederholt. Nach 2stdg. Kochen unter Rückfluß wurden 25 g Natriumhydroxyd zugegeben und 2 Stdn. weitergekocht. Ansäuern mit verd. Salzsäure ergab einen zunächst öligen, dunklen Niederschlag, der nach einigen Stdn. fest wurde. Er wurde gut mit Wasser gewaschen und scharf abgesaugt. Durch etwa 5–7stdg. Erhitzen der Rohsubstanz auf 180–200° in einem offenen Kolben wurde decarboxyliert. Die Destillation i. Vak. ergab ein farbloses Öl, Sdp.₁₃ 116–118°, 43 g (38% d. Th., bezogen auf Pyrogallol-carbonsäure-(4)).

2.3-Dimethoxy-p-benzochinon (XXVII): 110 g Kaliumnitrosodisulfonat¹²⁾ und 30 g Natriumacetat in 2.4 l Wasser wurden mit 30 g Pyrogallol-1.2-dimethyläther, der in wenig Äther aufgenommen war, etwa 5 Min. geschüttelt. Die dunkelrote Lösung wurde sofort in

³⁷⁾ J. HERZIG und J. POLLAK, Ber. dtsh. chem. Ges. 36, 660 [1903].

Schacherl-Apparaten extrahiert. Man engte die äther. Lösung nach dem Trocknen mit Natriumsulfat ein und kristallisierte den krist. roten Rückstand aus Petroläther (Sdp. 50 bis 80°) um: 16 g rotgelbe Nadeln (50% d. Th.), Schmp. 66° (Lit.²¹⁾: 66–67°).

$C_8H_8O_4$ (168.1) Ber. C 57.14 H 4.79 Gef. C 57.16 H 4.95

2,3-Dimethoxy-p-hydrochinon (XXVIII): 75 g reines XXVII wurden mit ca. 1000 ccm schwefliger Säure geschüttelt, bis eine nahezu farblose Lösung entstanden war. Nachdem das überschüss. Schwefeldioxyd i. Vak. weitgehend entfernt war, wurde im Schacherl-Extraktor 6–8 Stdn. mit Äther ausgezogen. Eindampfen des Äthers ergab 70 g eines gelbbraunen Öles, das aus Petroläther kristallisierte (ca. 90% d. Th.). Schmp. 85–86° (Lit.²²): 84–85°).

1,2,3,4-Tetramethoxy-benzol (XXIX): 70 g rohes XXVIII, gelöst in 250 ccm Wasser + 65 g Natriumhydroxyd, wurden mit 140 ccm Dimethylsulfat unter Kühlung 10 Min. geschüttelt. Nach Zugabe von 17 g Natriumhydroxyd und 35 ccm Dimethylsulfat wurde noch ½ Stde. unter Rückfluß erhitzt. Das abgeschiedene Öl erstarrte beim Erkalten. Nach Umkristallisation aus Petroläther (50–80°) 70 g (87% d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 87.5–88.5° (Lit.²¹): 88–88.5°).

2-Äthyl-resorcin-1-methyläther (XXXI): 12 g *2-Acetyl-resorcin-1-methyläther (XXX)*²³ wurden mit 24 g amalgamiertem Zink und 50 ccm Salzsäure (1:2) 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht; dazu wurden im Abstand von je 1 Stde. je 10 ccm konz. Salzsäure gegeben. Nach einer Wasserdampfdestillation wurde das Destillat ausgeäthert. Beim Aufarbeiten der äther. Lösung erhielt man 10.8 g leicht gelbes Öl, das, i. Vak. destilliert, 10.0 g (90% d. Th.) einer farblosen Flüssigkeit ergab, Sdp.₁₂ 120–121°.

$C_9H_{12}O_2$ (152.2) Ber. C 71.03 H 7.95 OCH_3 20.39 Gef. C 70.63 H 8.10 OCH_3 19.87

2-Äthyl-1,3,4-trimethoxy-benzol (XXXII): 3 g XXXI, in wenig Äther gelöst, wurden mit 12 g Kaliumnitrosodisulfonat und 3 g Natriumacetat in 100 ccm Wasser kurz geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wurde ausgeäthert; aus der äther. Lösung erhielt man 3.4 g rotes, klebriges Öl, das mit 50 ccm Schwefeldioxyd/Wasser bis zur Entfärbung geschüttelt, mit Kaliumhydroxyd stark alkalisch gemacht und mit 10 ccm Dimethylsulfat unter Erhitzen methyliert wurde. Das sich abtrennende Öl wurde aus Petroläther (30–50°) kristallisiert: 1.2 g (29% d. Th., bezogen auf XXXI) schwach gelbe Prismen, Schmp. 54–55° (Lit.²³): 54°).

1,2-Bis-chlormethyl-3,4,5,6-tetramethoxy-benzol (XXXIII): 37 g reines XXIX, 40 ccm 40-proz. Formalin und 40 ccm konz. Salzsäure wurden unter Einleiten von Chlorwasserstoff etwa 30 Min. lebhaft gerührt. Durch heftige Reaktion erwärmte sich das Gemisch rasch auf 55–60°. Man verdünnte mit dem gleichen Volumen Wasser, ätherte mehrmals aus, wusch den Äther mit Wasser, engte nach Trocknen ein und destillierte i. Vak.: 37 g farbloses Öl (67% d. Th.), Sdp._{0.6} 135–136°, das nach längerer Zeit kristallisierte, Schmp. 31–33°.

$C_{12}H_{16}O_4Cl_2$ (295.2) Ber. C 48.82 H 5.46 Cl 24.04 Gef. C 48.87 H 5.63 Cl 23.84

3,4,5,6-Tetramethoxy-phthalalkohol-diacetat (XXXIV): 37 g XXXIII wurden mit 40 g wasserfreiem Natriumacetat und 150 ccm Eisessig 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Absaugen des abgeschiedenen Natriumchlorids wurde der Eisessig durch 12 stdg. Erhitzen i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mehrmals mit Äther ausgezogen, der Äther getrocknet und eingengt. Es blieben 42 g farbloses Öl zurück (95% d. Th.), die bald kristallisierten; aus Aceton oder Eisessig farblose Nadeln, Schmp. 70–71°.

$C_{16}H_{22}O_8$ (343.3) Ber. C 56.13 H 6.48 Gef. C 55.75 H 6.56

3.4.5.6-Tetramethoxy-phthalalkohol (XXXV): 42 g XXXIV ließ man mit 42 g Kaliumhydroxyd, 200 ccm Äthanol und 80 ccm Wasser 12 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen. Nach 1stdg. Erwärmen auf dem Wasserbad wurde mit dem doppelten Volumen Wasser versetzt, ausgeäthert und der Äther getrocknet. Abdampfen des Äthers und Äthanol's i. Vak. ergaben 25 g farbloses Öl, das nach einiger Zeit kristallisierte und aus wenig Äther umkristallisiert wurde: farblose Nadeln, 23 g (73 % d. Th.), Schmp. 90–92°.

$C_{12}H_{18}O_6$ (258.3) Ber. C 55.48 H 7.02 Gef. C 55.75 H 6.88

4.5.6.7-Tetramethoxy-phthalid (XXV): Zu einer Lösung von 10 g XXXV in 60 ccm Eisessig ließ man eine Lösung von 8 g Natriumdichromat in 60 ccm Eisessig unter Rühren und Eiskühlung zutropfen, erwärmte 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad, goß in das doppelte Volumen Wasser und ätherte mehrmals aus. Man wusch die äther. Phase, die viel Eisessig enthielt, mit Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und dampfte das Lösungsmittel i. Vak. ab. Die zurückbleibenden 10 g rotes Öl wurden in wenig Äther aufgenommen. Über Nacht schieden sich 1.5–2 g leicht gelbe Kristalle vom Schmp. 52° ab; Identifizierung erfolgte durch Misch-Schmelzpunkt mit dem aus 4.5.6-Trimethoxy-7-jod-phthalid erhaltenen 4.5.6.7-Tetramethoxy-phthalid. Weitere 2 g Phthalid konnten aus der eingegangenen Mutterlauge durch Destillation i. Hochvak. erhalten werden. Gesamtausbeute 3.5–4 g (36–41 % d. Th.).

2-Hydroxymethyl-3.4.5.6-tetramethoxy-benzaldehyd (XXXVI): 515 mg 3.4.5.6-Tetramethoxy-phthalalkohol (XXXV) wurden mit 2.5 g aktivem Mangandioxyd²⁴⁾ in 50 ccm Äther 5 Stdn. bei Zimmertemperatur geschüttelt. Nach Filtration wurde der Äther abgedampft, der Rückstand in 10 ccm Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 600 mg 2.4-Dinitro-phenylhydrazin in 4 n H_2SO_4 versetzt. Der Niederschlag wurde nach 24 Stdn. abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert: rote Blättchen, Schmp. 161–162°. Ausbeute an XXXVI-2.4-Dinitro-phenylhydrazon 64.4 % d. Th.

$C_{18}H_{20}O_9N_4$ (436.4) Ber. N 12.84 Gef. N 12.91

3.4.5.6-Tetramethoxy-phthalaldehydsäure (XXXVII): a) Die Lösung von 6 g XXXV in 120 ccm Tetrachlorkohlenstoff wurde mit 4.3 g *N*-Brom-succinimid unter Bestrahlung mit einer 600-W-Lampe 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten wurde das ausgefallene Succinimid abgesaugt und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde mit 200 ccm Wasser unter Rühren 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure langsam eingengt. Es fielen schwach gelbe Blättchen aus, Ausb. 5.6 g (85 % d. Th.), die aus Wasser umkristallisiert wurden, Schmp. 98–98.5°.

$C_{12}H_{14}O_7$ (270.2) Ber. C 53.33 H 5.22 OCH_3 45.94 Gef. C 53.52 H 5.52 OCH_3 45.77

2.4-Dinitro-phenylhydrazon: Schmp. 218–219°, gelbe Nadeln aus Äthanol.

$C_{18}H_{18}O_{10}N_4$ (450.3) Ber. C 48.00 H 4.01 N 12.44 Gef. C 48.06 H 4.29 N 12.59

b) 516 mg XXXV wurden mit 1.06 g *N*-Brom-succinimid (3 Moll.) in 40 ccm Benzol und 120 ccm Tetrachlorkohlenstoff 15 Min. unter Bestrahlung mit einer 600-W-Lampe unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt und das Filtrat i. Vak. eingengt. Der Rückstand wurde mit 100 ccm Wasser unter Rühren 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt und nach Filtration zweimal mit 50 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformschicht wurde mit 50 ccm 10-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgezogen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand ergab nach der Umkristallisation aus Benzol/Petroläther 124 mg Ausgangsmaterial, farblose Nadeln vom Schmp. 89–90°.

Der Natriumhydrogencarbonat-Auszug wurde angesäuert und mit Chloroform ausgezogen. Die Aufarbeitung des letzteren erbrachte 240 mg farbloses Produkt, aus Wasser umkristallisiert, Schmp. 97.5–98.5°, Ausb. 68% d. Th.

3-Methyl-4.5.6.7-tetramethoxy-phthalid (IX): Zu dem aus 1.75 g Magnesium-Spänen und 10 g *Methyljodid* dargestellten Grignard-Reagenz ließ man eine Lösung von 4.86 g *XXXVII* in 1200 ccm absol. Äther unter Eiskühlung und Rühren langsam zutropfen, erhitze noch 1 Stde. unter Rühren, goß das Reaktionsgemisch auf Eis, säuerte mit 2 *n* H₂SO₄ an und ätherte mehrmals aus. Die äther. Lösung wurde mit 5-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung kurz gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Es blieb ein gelbbraunes Öl zurück, das aus heißem Wasser in farblosen Nadeln kristallisierte: Schmp. 36–37°, Ausb. 3.6 g (75% d. Th.).

C₁₃H₁₆O₆ (268.3) Ber. C 58.20 H 6.01 OCH₃ 46.27 Gef. C 58.08 H 6.02 OCH₃ 46.20

2-Hydroxy-3-methyl- (XLIV) und 2-Methyl-5.6.7.8-tetramethoxy-naphthochinon-(1.4) (XLV): Dem gut gerührten Grignard-Reagenz aus 2.2 g *Äthylbromid* und 0.48 g Magnesiumspänen ließ man 2.32 g *IX* in 50 ccm absol. Äther langsam zutropfen, erwärmte das Reaktionsgemisch noch ½ Stde. unter Rühren und hydrolysierte mit 3 g Magnesiumnitrat und 50 ccm Wasser. Der Äther wurde i. Vak. in der Kälte abgezogen, die wäßr. Lösung unter Rühren bei Zimmertemperatur mit 1 g Kaliumpermanganat in wenig Wasser oxydiert und darauf gut ausgeäthert. Nach Aufarbeitung der Ätherauszüge blieben ca. 2.3 g gelbes Öl (*X*) zurück, das mit Anilin/Essigsäure eine grüne Farbreaktion gab. Es wurde in 30 ccm Isopropylalkohol gelöst und mit 1.6 g Selendioxyd in 3 ccm Wasser 6 Stdn. unter Rückfluß erwärmt. Die filtrierte Lösung wurde i. Vak. eingeeengt, der Rückstand in Äther gelöst, die äther. Phase mit Wasser gut gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man löste den Rückstand in Essigester und zog diesen mit 5-proz. Natriumcarbonatlösung aus. Die rot gefärbte Essigester-Phase wurde getrocknet und eingedampft, der Rückstand in Benzol aufgenommen und an Aluminiumoxyd (nach Brockmann) chromatographiert. Die Entwicklung des Chromatogramms mit Benzol:Chloroform (1:1) erbrachte 20 mg eines gelben Öls (Absorptionsmaximum in Essigester: 260 m μ), das vermutlich aus 2-Methyl-5.6.7.8-tetramethoxy-naphthochinon-(1.4) besteht, und 100 mg eines roten Öles (schwaches Absorptionsband bei 255 bis 265 m μ), das ein Dichinon sein dürfte.

Die rot gefärbte Natriumcarbonatlösung wurde mit verd. Schwefelsäure angesäuert und mit Essigester extrahiert. Nach Einengen des letzteren blieb ein gelbes Öl zurück, das durch Chromatographie wie oben gereinigt wurde. Ausb. ca. 20 mg *XLIV*. Es löst sich in Natriumcarbonatlösung mit roter Farbe; Absorptionsmaxima in Essigester: 260 m μ und 297–298 m μ .

2-Hydroxy-3-äthyl- (XLVI) und 2-Äthyl-5.6.7.8-tetramethoxy-naphthochinon-(1.4) (XLVII): 1.34 g *IX*, in 50 ccm absol. Äther gelöst, ließ man dem gut gerührten Grignard-Reagenz aus 1 g *n-Propylbromid* und 0.19 g Magnesiumspänen langsam zutropfen, erwärmte das Gemisch noch ½ Stde. unter Rühren und versetzte mit 1.65 g Magnesiumnitrat und 30 ccm Wasser. Der Äther wurde i. Vak. abgezogen, die wäßr. Lösung unter Rühren bei Zimmertemperatur mit 0.55 g Kaliumpermanganat oxydiert und darauf ausgeäthert. Die äther. Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es blieben ca. 1.3 g leicht gelbes Öl (*XI*) zurück, das mit Anilin/Essigsäure eine grüne bzw. blaue Farbreaktion zeigte.

Das Öl wurde in 30 ccm Isopropylalkohol gelöst und mit 1.2 g Selendioxyd in 3 ccm Wasser 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die filtrierte Lösung wurde i. Vak. eingeeengt. Man nahm den Rückstand in Äther auf, wusch die äther. Lösung mit Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und engte ein. Der Rückstand wurde in Essigester gelöst und mit 5-proz. Natriumcarbonatlösung extrahiert. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wurde der Essigester verdampft und der

Rückstand an Aluminiumoxyd in Benzol chromatographiert. Es wurden 2 mg schwach gelbe Nadeln, Schmp. 39–40°, Absorptionsmaximum in Essigester: 260 m μ , vermutlich 2-Äthyl-5.6.7.8-tetramethoxy-naphthochinon-(1.4), und ca. 50 mg eines roten Öles, vermutlich ein Dichinon, erhalten. Aus der angesäuerten Natriumcarbonatlösung wurde ein gelbes Öl isoliert, ca. 10 mg, Absorptionsmaxima in Essigester: 260 m μ und 297–298 m μ , das sich in Natriumcarbonatlösung rot löste und vermutlich 2-Hydroxy-3-äthyl-5.6.7.8-tetramethoxy-naphthochinon-(1.4) ist.

2.3-Dimethoxy-5-acetoxy-5.8.9.10-tetrahydro-naphthochinon-(1.4) (XLVIII): 840 mg 2.3-Dimethoxy-benzochinon-(1.4) ließ man mit 1.2 g 1-Acetoxy-butadien³⁸⁾ in 5 ccm Methanol 24 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. in der Kälte abgezogen. Der krist. Rückstand kam aus Methanol in farblosen Nadeln (1.3 g, entspr. ~ 90% d. Th.), Schmp. 86°.

C₁₄H₁₆O₆ (280.3) Ber. C 59.98 H 5.76 Gef. C 59.82 H 5.69

2.3-Dimethoxy-naphthochinon-(1.4) (XLIX): a) 840 mg 2.3-Dimethoxy-benzochinon-(1.4) wurden mit 1.12 g 1-Acetoxy-butadien und 600 mg Selendioxyd in 30 ccm Äthanol und 1 ccm Wasser 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Filtration der heißen Lösung und Einengen des Filtrats i. Vak. blieb eine gelbe Substanz zurück, die, aus Äthanol umkristallisiert, 900 mg Nadeln (83% d. Th.) ergab, Schmp. 116° (Lit.³⁹⁾: 115°).

b) 420 mg 2.3-Dimethoxy-benzochinon-(1.4) wurden in 5 ccm Äthanol mit 500 mg 1-Äthoxy-butadien⁴⁰⁾ 24 Stdn. bei Zimmertemperatur stehengelassen und danach mit Wasser versetzt. Nach einigen Tagen kristallisierten gelbe Nadeln aus, die aus Methanol umkristallisiert wurden: 100 mg, Schmp. 115°.

³⁸⁾ A. WACKER, Ges. f. Elektrochem. Ind. GmbH., Engl. Pat. 493 196; C. 1939 I, 796.

³⁹⁾ L. F. FIESER, J. Amer. chem. Soc. 50, 461 [1928].

⁴⁰⁾ W. FLAIG, Liebigs Ann. Chem. 568, 1 [1950].