

Zur Darstellung von 3-Methylpolymethoxyphthaliden

Von Eturô MAEKAWA und Yukiko SUMIMOTO

(Eingegangen am 23. Januar, 1960)

3-Methylpolymethoxyphthalide erweckten unser Interesse, weil sie durch Grignardreaktion mit Alkylmagnesiumbromiden und durch anschließende Oxydation mit Kaliumpermanganat Polymethoxy-*o*-acyl-acetophenon ergeben, die dann durch Oxydation mit Selendioxyd in Polymethoxynaphthochinone übergehen¹⁾. Aus *o*-Phthalaldehydsäure wurde 3-Methylphthalid durch Grignardreaktion mit Methylmagnesiumjodid in guter Ausbeute²⁾ dargestellt. Auf diese Weise wurden auch 3-Methyl-6, 7-dimethoxy-^{3,3)}, 3-Methyl-4, 5, 6-trimethoxy-⁴⁾ und 3-Methyl-4, 5, 6, 7-tetramethoxyphthalid¹⁾ aus den entsprechenden polymethoxylierten *o*-Phthalaldehydsäuren gewonnen. Bei den polymethoxylierten Derivaten, besonders bei Opian-säure nimmt die Ausbeute der Grignardreaktion jedoch stark ab, offenbar weil die Löslichkeit der Polymethoxyphthalaldehydsäuren in Äther viel geringer ist. Obwohl die Ausbeute dadurch einigermaßen verbessert werden konnte⁵⁾, daß man die Dosis des Äthers als Lösungsmittels bei der Grignardreaktion erhöhte, oder, daß man einer ätherischen Suspension der Polymethoxyphthalaldehydsäuren des vorher hergestellten Grignardreagens zutropft, und obwohl es uns weiter gelingt, drei in der Literatur noch nicht beschriebene Produkte, nämlich 3-Methyl-5, 6-dimethoxy-, 3-Methyl-5, 6, 7-trimethoxy- und 3, 7-Dimethyl-4, 5, 6-trimethoxyphthalid, auf diese Weise darzustellen, erscheint diese Methode der Darstellung nicht sehr praktisch.

Andererseits stellten Gabriel und Michael aus *o*-Acetylbenzoesäure, die aus Phthalsäureanhydrid und Malonsäure in Pyridin leicht zugänglich ist⁶⁾, durch Reduktion mit Natriumamalgam 3-Methylphthalid in einer fast quantitativen Ausbeute dar⁷⁾. Es wurde von uns festgestellt⁴⁾, daß sich aus Polymethoxyphthaliden durch Behandeln mit doppeltermolekularer Menge *N*-Bromsuccinimid (abgekürzt NBS)

unter Bestrahlung und durch anschließende Hydrolyse des bromierten Produktes neben den Polymethoxyphthalaldehydsäuren die entsprechenden Polymethoxy-*o*-phthalsäuren bilden. Um eine praktische Darstellungsmethode der Polymethoxyphthalsäure zu finden, wurde nun die Reaktion des NBS auf Polymethoxyphthalaldehydsäuren, die aus den entsprechenden Phthaliden durch Versetzen mit NBS leicht hergestellt werden können^{1,4,8)}, ausführlich untersucht. Yamaguchi stellte fest, daß Piperonal beim Versetzen mit NBS 3, 4-Methylenedioxybenzoesäure und daneben noch Protocatechualdehyd sowie 6-Brom-3, 4-methylenedioxybenzoesäure ergab⁹⁾, während Vanilin keine Carbonsäuren sondern 5-Bromvanilin und daneben wenig Dehydrodivanilin lieferte¹⁰⁾, und nahm an, daß die Aldehydgruppe über Bromcarbonyl in die Carboxylgruppe übergeht¹¹⁾.

Erhitzt man *o*-Phthalaldehydsäure oder deren

TABELLE I. DARSTELLUNG VON POLYMETHOXY-PHTHALSÄUREANHYDRIDEN AUS POLYMETHOXY-PHTHALALDEHYDSÄUREN MIT NBS

Phthalaldehyd-säure	Phthalsäureanhydrid ^{a)} (°C, aus Benzol umkristallisiert)
I	VII, Fp. 127~128 ^{b)} (96,4%) ^{c)}
II	VIII, Fp. 172~174 ^{d)} (90,0%)
III	IX, Fp. 166~167 ^{e)} (96,3%)
IV	X, Fp. 143~144 ^{f)} (95,0%)
V	X, Fp. 143~144 (96,7%)
VI	XI, Fp. 137~138 ^{g)} (93,7%)

a) Die Produkte wurden sowohl durch Mikroanalysen als auch durch Schmelzpunkt der freien Phthalsäuren mit den durch in der Literatur beschriebenen Methoden hergestellten Produkten identifiziert;

b) Lit. 12, Fp. 130, 8°C;

c) in Klammern Ausbeute;

d) R. G. Fargher u. a., *J. Chem. Soc.*, **119**, 1724 (1921), Fp. 179°C;

e) W. H. Perkin u. a., ebenda, **1925**, 127, Fp. 167°C;

f) G. Bergellini u. a., *Atti Acad. Lincei*, **21** II, 146 (1912), Fp. 143°C;

g) Lit. 4, Ep. 137, 5~138°C.

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

2) H. Simonis, E. Marben und E. Mermud, *Ber.* **38**, 3981 (1905).

3) E. Mermud und H. Simonis, ebenda, **41**, 982 (1907).

4) E. Maekawa und S. Nan'ya, dieses Bulletin, **32**, 1311 (1959).

5) E. Maekawa, Dissertation, Berlin-Charlottenburg (1956).

6) S. Gabriel und A. Michael, *Ber.* **10**, 2205 (1877).

7) H. L. Yale, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 1547 (1947).

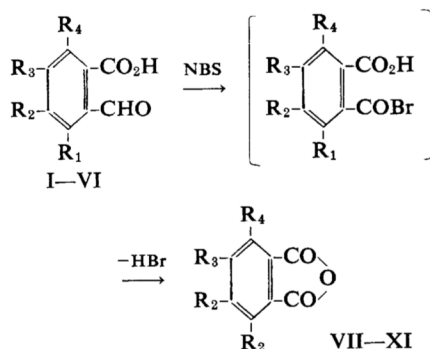
8) J. J. Brown und G. T. Newbold, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 4397.

9) M. Yamaguchi, *J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sect. (Nippon Kagaku Zasshi)*, **77**, 515 (1956).

10) M. Yamaguchi, ebenda, **77**, 593 (1956).

11) M. Yamaguchi, ebenda, **77**, 591 (1956).

polymethoxylierte Derivate in Tetrachlorkohlenstoff in Gegenwart von Dibenzoylperoxyd (abgekürzt BPO), so entwickelt sich Bromwasserstoff und aus dem Reaktionsgemisch können die entsprechenden Phthalsäureanhydride in guter Ausbeute leicht isoliert werden. Da die Reaktion unter Bromwasserstoffentwicklung zu Phthalsäureanhydriden führt, scheint sie gemäß folgendem Schema zu verlaufen:



- I: $R_1=R_2=R_3=R_4=H$
 II: $R_1=R_4=H, R_2=R_3=OCH_3$
 III: $R_1=R_2=H, R_3=R_4=OCH_3$
 IV: $R_1=R_2=R_3=OCH_3, R_4=H$
 V: $R_1=H, R_2=R_3=R_4=OCH_3$
 VI: $R_1=R_2=R_3=R_4=OCH_3$
 VII: $R_1=R_2=R_3=R_4=H$
 VIII: $R_1=R_4=H, R_2=R_3=OCH_3$
 IX: $R_1=R_2=H, R_3=R_4=OCH_3$
 X: $R_1=R_2=R_3=OCH_3, R_4=H$
 XI: $R_1=R_2=R_3=R_4=OCH_3$

Die Ergebnisse sind zusammenfassend in der Tabelle I angegeben. Weder kernbromierte noch dimerisierte Produkte wurden in den Reaktionsgemischen gefunden; Bildung von Substanzen, die mit Eisenchlorid eine violette Farbreaktion zeigen, wurde auch nicht festgestellt.

Da die Ausbeute an den Phthalsäuren bei der Reaktion der Polymethoxyphthalide mit doppelter molekularer Menge NBS von der Feuchtigkeit der Reaktionssysteme abhängig ist, scheinen die Phthalsäuren zum Teil über die freien *o*-Phthalaldehydsäuren, die sich durch die Wirkung der Feuchtigkeit auf die 3-Bromphthalide bilden, durch deren Reaktion mit NBS über die Phthalsäuremonobromide zu entstehen. Die Entstehung von Phthalsäuren muß jedoch aus Polymethoxyphthaliden auch anders, als über die freien *o*-Phthalaldehydsäuren möglich sein, da sich Phthalsäuren auch unter Feuchtigkeitsausschluß ohne Entwicklung von Bromwasserstoff bilden, man kann sie erst nach der Hydrolyse des Produktes isolieren.

Die gebildeten Polymethoxyphthalsäuren werden durch Erhitzen zu ihren Anhydriden geführt, welche dann mit Malonsäure in

TABELLE II. 3-METHYLPOLYMETHOXYPHTHALIDE AUS POLYMETHOXYPHTHALSÄUREANHYDRIDEN

Phthalsäureanhydrid	Produkt (°C)
VIII	3-Methyl-5. 6-dimethoxyphthalid, Fp. 109~110 (35%) ^{a)} u. daneben 5. 6-Dimethoxyphthalid, Fp. 154~155 ^{b)} (1%)
IX	3-Methyl-6. 7-dimethoxyphthalid, Fp. 100~101 ^{c)} (17%)
X	3-Methyl-5. 6. 7-trimethoxyphthalid, Fp. 103,5~104,5 (12%)
XI	kein Phthalid erhalten

- a) In Klammern die auf das umgesetzte Anhydrid bezogene Ausbeute;
 b) J. A. McRae u. a., *Can. J. Chem.*, **29**, 482 (1951), Fp. 155°C;
 c) Lit. 2, Fp. 101°C.

Pyridin erwärmt werden. Da es im allgemeinen schwierig war, aus den Reaktionsgemischen die erwarteten Polymethoxy-*o*-acetylbenzoesäuren rein zu isolieren, werden sie in rohem Zustand mit Natriumamalgam oder Zink und Essigsäure versetzt und 3-Methylpolymethoxyphthalide aus den schwach angesäuerten Reaktionsgemischen ausgeäthert (Tabelle II). Hemipinsäure- bzw. 3. 4. 5-Trimethoxyphthalsäureanhydrid ergibt 3-Methylmekonin bzw. 3-Methyl-5. 6. 7-trimethoxyphthalid, wobei 3-Methyl-4. 5-dimethoxy- bzw. 3-Methyl-4. 5. 6-trimethoxyphthalid im Reaktionsgemisch nicht gefunden wurden, was vermutlich auf die sterische Behinderung durch die *o*-stehende Methoxygruppe zurückzuführen ist. Bei der Reduktion des rohen Reaktionsproduktes aus 4. 5-Dimethoxyphthalsäureanhydrid und Malonsäure, das noch die entsprechende freie Phthalsäure zu erheblicher Menge enthält, bildete sich auch daneben durch deren Reduktion 5. 6-Dimethoxyphthalid. Die Kondensation der Polymethoxyphthalsäureanhydride, die in Pyridin als Phthalsäureanhydrid viel weniger löslich sind, verlief mit Malonsäure nur in sehr schlechten Ausbeuten, und ihre präparative Bedeutung blieb noch zweifelhaft, obgleich wir noch nicht versucht haben, optimale Bedingungen zu suchen.

Beschreibung der Versuche

1. *o*-Phthalaldehydsäuren.—Wurden aus den entsprechenden Phthaliden durch Versetzen mit NBS und durch anschließende Hydrolyse der bromierten Produkte hergestellt¹⁾.

2. Phthalsäureanhydrid.—5 g (1/30 mol) *o*-Phthalaldehydsäure wurden in 200 ccm Benzol gelöst, ca. 20 ccm des Benzols abdestilliert, um die Feuchtigkeit des Systems azeotropisch zu beseitigen, dann mit 200 ccm Tetrachlorkohlenstoff und 5,9 g (1/30 mol) NBS in Gegenwart von wenig BPO und unter Bestrahlung mit einer 500 W-Wolframlampe

1 Std. am Rückfluß erhitzt. Das beim Erkalten ausgeschiedene Succinimid (ca. 3,3 g) wurde abgesaugt, das Filtrat eingengt, der Rückstand vorsichtig mit wenig kaltem Wasser zum Beseitigen des Succinimids gewaschen und aus Benzol umkristallisiert, 4,66 g (94,5%) farblose Nadeln, Fp. 127~128°C* (Lit.¹²⁾ 130, 8°C).

3. Polymethoxyphthalsäureanhydride.—Die entsprechenden Polymethoxyphthalaldehydsäuren wurden wie vorstehend mit NBS versetzt: die besten Ergebnisse sind in der Tabelle I zusammenfassend angegeben.

4. 3-Methyl-5.6-dimethoxyphthalid (α -Methyl-m-mekonin).—(a) Einer gut umgerührten Suspension von 3,7 g 4.5-Dimethoxyphthalaldehydsäure (*m*-Opionsäure) in 500 ccm Äther wurde ein Grignardreagens aus 9,5 g Methyljodid und 1,7 g Magnesiumspänen unter Eiskühlung langsam zuge tropft. Das Gemisch wurde 1 Std. unter Eiskühlung und noch 1 Std. unter Erwärmen am Rückfluß umgerührt, dann mit 2 N Schwefelsäure angesäuert und mit Äther ausgezogen, wobei aus der wässrigen Schicht 3,1 g nicht umgesetzte *m*-Opionsäure zurückgewonnen wurden. Die ätherische Lösung wurde mit Sodalösung und anschließend mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde aus ca. 250 ccm Wasser kristallisieren gelassen, 160 mg farblose Prismen oder Nadeln, Fp. 108~110°C.

Gef.**: C 63,20; H 5,62. Ber. für $C_{11}H_{11}O_4$ (208,2): C 63,50; H 5,81.

Es fiel unter Umständen aus den Wasser in durchsichtigen Nadeln aus, die bei 118,5~120°C schmelzen; sie scheinen kristallwasserhaltig zu sein, reichten jedoch zu einer Elementaranalyse nicht.

(b) 4 g 4.5-Dimethoxyphthalsäureanhydrid wurden 3 Std mit 2,3 g Malonsäure und 3 ccm Pyridin in 10 ccm Xylol auf dem Wasserbad unter Feuchtigkeitsausschluß erwärmt. Beim Erkalten des Reaktionsgemisches fielen 3,3 g des Anhydrids aus. Das Gemisch wurde abfiltriert, das Filtrat mit 80 ccm Wasser gemischt, mit Salzsäure angesäuert und mit Äther ausgezogen. Der ätherische Auszug wurde mit Wasser gewaschen und eingengt, der Rückstand mit Wasser zum Sieden erhitzt, um das Xylol azeotropisch zu entfernen, und die wässrige Lösung eingengt. Der Rückstand (0,45 g) wurde 2 Std. mit 1 g Zinkstaub in einem Gemisch aus 1 ccm Wasser und 4 ccm Essigsäure am Rückfluß erhitzt, das Gemisch im Vakuum eingengt, der Rückstand in Äther gelöst und die ätherische Lösung mit Sodalösung gewaschen und eingengt. Aus Wasser umkristallisiert ergab der Rückstand wenig *m*-Mekonin (Fp. 154~155°C) und daneben 185 mg 3-Methyl-5.6-dimethoxyphthalid (Fp. 109~110°C), der beim Mischschmelzpunkt mit dem obenerwähnten Produkt keine Depression zeigte.

5. 2.7-Dimethyl-4.5.6-trimethoxyphthalid.—Einem Grignardreagens aus 0,8 g Magnesiumspänen und 5,5 g Methyljodid wurde eine Lösung von 2 g 3.4.5-Trimethoxy-6-methylphthalaldehydsäure (Fp. 109~113°C) in 320 ccm Äther unter kräftigem

Umrühren und Eiskühlung langsam zuge tropft und das Gemisch wie üblich aufgearbeitet. Aus der ätherischen Lösung wurden durch Waschen mit Sodalösung 0,2 g Ausgangsprodukt und durch anschließendes Einengen ein fettartiger Rückstand gewonnen, der aus alkoholhaltigem Wasser in farblosen Nadeln ausfiel, 0,76 g, Fp. 80~81,5°C.

Gef.: C 62,16; H 6,33. Ber. für $C_{13}H_{16}O$ (252,2): C 61,89; H 6,39.

6. 3-Methyl-5.6.7-trimethoxyphthalid.—(a) Einem Grignardreagens aus 0,5 g Magnesiumspänen und 3,0 g Methyljodid wurde eine Suspension von 1,5 g 4.5.6-Trimethoxyphthalaldehydsäure in 500 ccm Äther unter Eiskühlung zuge tropft. Es wurde wie üblich aufgearbeitet und das Produkt aus Wasser umkristallisiert, 0,80 g farblose Nadeln, Fp. 103, 5~104,5°C.

Gef. C 60,53; H 6,00. Ber. für $C_{12}H_{14}O_5$ (238,2): C 60,50; H 5,92.

(b) 3,5 g 3.4.5-Trimethoxyphthalsäureanhydrid wurden 3 Std in 4,5 ccm Pyridin mit 1,8 g Malonsäure auf dem Wasserbad unter Feuchtigkeitsausschluß erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde in 25 ccm Wasser gelöst, die Lösung mit Salzsäure angesäuert und mit Äther ausgezogen. Die ätherische Lösung wurde nach dem Waschen mit Wasser eingengt, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und die wässrige Lösung bei Zimmertemperatur eindunsten gelassen, wobei 2,3 g 3.4.5-Trimethoxyphthalsäure zurückgewonnen wurden. Die Mutterlauge wurde eingengt und der Rückstand (1 g) in einer Natronlauge aus 2 g Natriumhydroxyd und 150 ccm Wasser gelöst, mit einem Natrium-amalgam aus 0,65 g Natrium und 30 g Quecksilber 24 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen und anschließend 8 Std. unter Zusatz von 50 ccm Wasser auf dem Wasserbad erwärmt. Die wässrige Schicht wurde mit Salzsäure angesäuert, auf 50 ccm eingengt und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser, mit Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser gewaschen und eingengt. Der Rückstand wurde aus Wasser mit Aktivkohle kristallisieren gelassen, 150 mg farblose Nadeln, Fp. 103,5~104,5°C, die beim Mischschmelzpunkt mit dem oberen Produkt keine Depression zeigte.

7. 3-Methyl-6.7-dimethoxyphthalid (α -Methyl-m-mekonin).—4 g 3.4-Dimethoxyphthalsäureanhydrid (Hemipinsäureanhydrid) wurden 3 Std mit 5 ccm Pyridin und 2,3 g Malonsäure auf dem Wasserbad in Abwesenheit von Feuchtigkeit erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde wie bei Darstellung der von 3-Methyl-5.6.7-trimethoxyphthalid nach der Methode (b) aufgearbeitet, wobei 2,67 g 3.4-Dimethoxyphthalsäure zurückgewonnen und 230 mg des Produktes erhalten wurden. Das Produkt zeigte aus Wasser umkristallisiert einen Fp. von 100~101°C (Lit.²³ 101°C).

Zusammenfassung

Polymethoxy-*o*-phthalaldehydsäuren wurden mit *N*-Bromsuccinimid zu den entsprechenden Phthalsäureanhydriden unter Bromwasserstoffentwicklung in guter Ausbeute oxydiert, wobei kernbromierte bzw. dimerisierte Produkte oder

* Schmelzpunkte wurden mikroskopisch bestimmt, aber nicht korrigiert.

¹²⁾ K. P. Monroe, *Ind. Eng. Chem.*, **11**, 1116 (1919).

** Für Mikroanalyse der Verbindungen sind wir der Zentralen Mikroanalysenstelle Univ. Kyoto sehr dankbar.

phenolische Verbindungen nicht nachgewiesen wurden. Aus den Polymethoxyphthalsäureanhydriden wurden durch Versetzen mit Malonsäure in Pyridin die *o*-Acetylpolymethoxybenzoesäuren hergestellt, die zu den 3-Methylpolymethoxyphthaliden reduziert wurden, obwohl die erste Stufe der Reaktion, nämlich die Kondensation mit Malonsäure, nur in sehr schlechter Ausbeute verlief. Bei dieser Kondensation wurde eine sterische Behinderung durch die *o*-ständige Methoxygruppe beobachtet, wie sich aus 3.4.5-Trimethoxyphthalsäureanhydrid nur 3-Methyl-5.6.7-trimethoxyphthalid bildet. 3-Methyl-5.6-dimethoxy-, 3-Methyl-5.6.7-trimethoxy- und 3.7-Dimethyl-4.5.6-tri-

methoxyphthalid wurden aus den entsprechenden *o*-Phthalaldehydsäuren durch die Grignardreaktion unter Verwendung von großer Dosis des Äthers, oder durch eine umgekehrte Grignardreaktion dargestellt.

Herrn Prof. Dr. F. Weygand, München, sind wir für seine Anregung und Anleitung zu vorstehender Arbeit zum aufrichtigsten Dank verpflichtet. Auch Doktor der Technology, Frau Seiko Nan'ya danken wir für ihre intensive Mitwirkung bestens.

*Organisch-Chemisches Laboratorium
der Technischen Hochschule Nagoya
Syōwa-ku, Nagoya*