

ポリメトキシナフトキノンの合成

前川悦朗・住本行子・今川晴子

NOTIZ ZUR DARSTELLUNG VON POLYMETHOXYNAPHTHOCHINONEN

ETURÔ MAEKAWA, YUKIKO SUMIMOTO UND SEIKO IMAGAWA

Seitdem R. Kuhn und K. Wallenfels die Konstitution der Seeigelfarbstoffe aufgeklärt hatten^{1,2)}, wurde die Darstellung von polyhydroxylierten Naphthochinonen im weiteren Umfang probiert. K. Wallenfels stellte zum ersten Mal aus Dibenzoylmaleinsäureanhydrid und 2-Äthyl-1,3,4-trimethoxybenzol durch eine Aluminiumchlorid-Natriumchlorid-Schmelze Echinocrom A, nämlich 2-Äthyl-3,5,6,7,8-pentahydroxynaphthochinon-(1,4) dar³⁾; auch andere polyhydroxylierte Naphthochinone wurden ähnlich hergestellt⁴⁾. Bei dieser Art der Synthese ist es jedoch im allgemeinen schwierig, die substituierten Ausgangsprodukte darzustellen, und ist die Ausbeute sehr niedrig. Andererseits stellten F. Weygand u. a.⁵⁾ durch Oxydation von *o*-Diacylbenzolen mit Selendioxyd 2-Alkyl-3-hydroxynaphthochinone dar, obgleich es nicht gelang, Echinocrom A- und Spinocrom Aka-Tetramethyläther auf diese Weise in kristallisierter Form zu isolieren.

Aus den polymethoxylierten Phthaliden wurden durch Versetzen mit N-Bromsuccinimid (abgekürzt NBS) Polymethoxy-*o*-phthalaldehydsäuren hergestellt⁶⁾, welche durch Grignardreaktion mit Methylmagnesiumjodid die entsprechenden 3-Methylpolymethoxyphthaliden ergaben⁷⁾. Tetramethoxyphthalid wurde bisher mit großer Mühe aus Pyrogallol über Tetramethoxybenzol in einer Gesamtausbeute von höchstens 0,05% hergestellt (10 Stufen)⁸⁾. Neulich stellte jedoch W. Mayer 2,3,4,5-Tetramethoxybenzoesäure⁹⁾ aus 2-Bromgallussäuretrimethyläther durch Versetzen mit Natriummethylat in Gegenwart von Naturkupfer C* dar. 2,3,4,5-Tetramethoxybenzoesäure ergibt leicht beim Erhitzen mit Formalin und konzentrierter Salzsäure 4,5,6,7-Tetramethoxy-

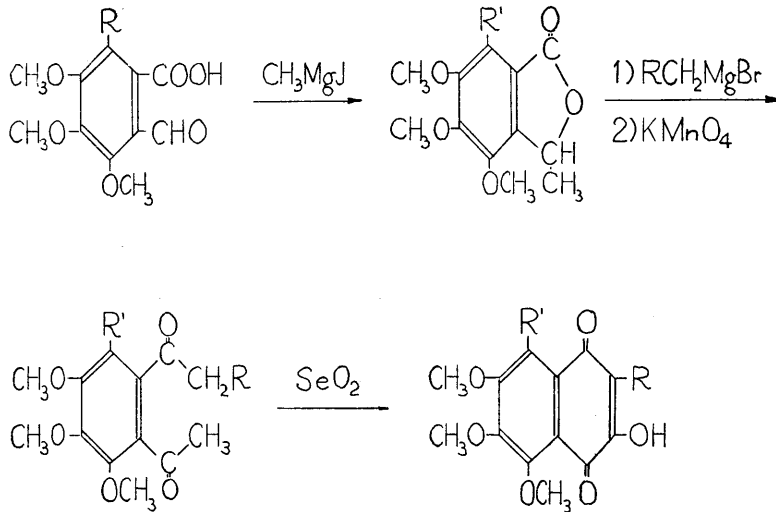
phthalid; die Phthalidbildung verläuft etwas schwieriger als bei Gallussäuretrimethyläther⁹⁾, jedoch viel leichter als bei *m*-Mekonin¹⁰⁾. Bei dieser Synthese beträgt die Ausbeute an Tetramethoxyphthalid auf Gallussäuretrimethyläther bezogen ca. 24% (3 Stufen).

Ausgehend vom Tetramethoxyphthalid wird wie oben erwähnt über die entsprechende Phthalaldehydsäure durch deren Versetzen mit Methylmagnesiumjodid 3-Methyl-4,5,6,7-tetramethoxyphthalid hergestellt, der nach wiederholter Umkristallisation aus einem 1:1-Gemisch aus Methanol und Wasser bei 52,3°C schmilzt. Das vor etwa 5 Jahren nach derselben Vorschrift hergestellte Präparat schmolz damals bei 36°C⁵⁾, zeigt nun jedoch nach langem Stehen im Eisschrank auch einen Schmelzpunkt von 52°C; beim Mischschmelzpunkt beider Präparate wird keine Depression beobachtet. Nachdem wir die bei 52°C schmelzenden Kristalle gewonnen hatten, gelang uns nicht mehr, die bei 36°C schmelzenden Kristalle herzustellen.

Aus dem 3-Methyl-4,5,6,7-tetramethoxyphthalid wird weiter durch Versetzen mit *n*-Propyl- bzw. Äthylmagnesiumbromid, durch Oxydation des Reaktionsgemisches mit Kaliumpermanganat und durch anschließende Oxydation der gebildeten tetramethoxylierten *o*-Diacylbenzole mit Selendioxyd Echinocrom A- bzw. Spinocrom Aka-Tetramethyläther, und zwar in kristallisierter Form, hergestellt.

Bei der Oxydation von *o*-Diacylbenzolen mit Selendioxyd bilden sich neben den 2-Alkyl-3-hydroxynaphthochinonen auch 2-Alkyl-3-hydroxynaphthochinone⁵⁾. Durch Chromatographieren des in Sodalösung unlöslichen Teils des Reaktionsgemisches wird jedoch in diesem Fall das Ausgangsprodukt, nämlich 3-Methyl-

* Da Naturkupfer C uns nicht zugänglich war, verwendeten wir statt dessen das käufliche Pulver elektrolytischen Kupfers.



4, 5, 6, 7-tetramethoxyphthalid, in beträchtlicher Menge zurückgewonnen, während andere Fraktionen, ausschließlich Harz, das nicht eluiert werden konnte, zu gering waren, um ihre Konstitutionen aufklären zu können.

Ferner wird aus 3-Methyl-4, 5, 6-trimethoxyphthalid auf dieselbe Weise 2-Äthyl-3-hydroxy-5,6,7-trimethoxynaphthochinon-(1,4) hergestellt; bei dieser Synthese wird weder 2-Äthyl-5, 6, 7-trimethoxynaphthochinon-(1,4) noch Ausgangsprodukt aus dem Reaktionsgemisch isoliert.

Beschreibung der Versuche

1. 2-Bromgallussäuretrimethyläther (I)¹¹⁾

Aus Gallussäuretrimethyläther und Brom in Chloroform in Gegenwart von wenig Wasser hergestellt, Fp. 150–151°C (Lit.¹¹⁾ 149–150°C)^{**}, Ausbeute 57%.

2. 2, 3, 4, 5-Tetramethoxybenzoesäure (II)⁹⁾

Aus I und Natriummethylat unter Feuchtigkeitsausschluß in Gegenwart von Kupferpulver statt des in der Literatur beschriebenen Naturkupfers C hergestellt, Fp. 87, 5–88, 5°C (Lit.⁹⁾ 87–88°C), Ausbeute 82, 1%.

3. 4, 5, 6, 7-Tetramethoxyphthalid (III)

Ein Gemisch aus 10g II, 36ccm 36%-igem Formalin und 40ccm konz. Salzsäure wurde 30 Min. auf 140°C (Badetemperatur) erhitzt, das Reaktionsgemisch nach dem Abkühlen mit 50ccm Wasser verdünnt und mit Eis tief gekühlt. Das Gemisch wurde abge-

saugt und der feste Körper aus 1100ccm Wasser mit Aktivkohle umkristallisiert, farblose Nadeln, Fp. 55, 5–56, 5°C (Lit.⁹⁾ 53°C). Ausbeute 5, 3g (51%).

4. 3, 4, 5, 6-Tetramethoxyphthalaldehydsäure (IV)⁵⁾

Aus III durch Bromieren mit NBS und durch anschließende Hydrolyse des bromierten Produktes hergestellt, Fp. 98–98, 5°C (Lit.⁵⁾ 98–98, 5°C), Ausbeute 83%.

5. 3-Methyl-4, 5, 6, 7-tetramethoxyphthalid (V)

Einem gut umgerührten Grignardreagens aus 5g Magnesiumspänen und 33g Methyljodid wurden 15g IV in 1600ccm absolutem Äther unter Eiskühlung zugetropft und das Gemisch wie üblich aufgearbeitet. Das Produkt wurde aus 1500ccm einem 1:3-Gemisch aus Methanol und Wasser mit Aktivkohle umkristallisiert, 11, 7g (78, 4%) farblose schuppenartige Kristalle, Fp. 50–51, 5°C, die zur Elementaranalyse noch einmal aus 235ccm einem 1:1-Gemisch aus Methanol und Wasser mit Aktivkohle umkristallisiert wurden, Fp. 52, 3°C (Lit.⁵⁾ 36–37°C).

$C_{13}H_{16}O_6$ (268, 3) Ber. C 58, 20 H 6, 01^{****}

Gef. 58, 34 5, 93

Das vor etwa 5 Jahren nach diesem Verfahren hergestellte Präparat schmolz damals bei 36°C, zeigt nun jedoch nach langem Stehen im Eisschrank einen Schmelzpunkt von 52°C; Mischschmelzpunkt 52°C.

6. 3-Methyl-4, 5, 6-trimethoxyphthalid (VI)⁶⁾

** Schmelzpunkte wurden mikroskopisch bestimmt und korrigiert.

*** Für die Mikroanalyse der organischen Verbindungen danken wir der Zentralen Mikroanalysestelle der Universität Kyōto bestens.

Aus 3.4.5-Trimethoxyphthalaldehydsäure und Methylmagnesiumjodid hergestellt, farblose Nadeln, Fp. 52°C (Lit. 52°C), Ausbeute 49%.

7. 2-Äthyl-3-hydroxy-5.6.7-trimethoxynaphthochinon-(1.4)

Eine Lösung von 10g VI in 200ccm absolutem Äther wurde einem gut umgerührten, mit Eis gekühlten Grignardreagens aus 12,7g *n*-Propylbromid und 2,5g Magnesiumspänen im Laufe einer Stunde zugetropft, das Gemisch 30 Min. unter Eiskühlung und 30Min. am Rückfluß ungerührt, mit einer Lösung von 21g Magnesiumnitrat hexahydrat in 350ccm Wasser zersetzt und der Äther im Vakuum bei Raumtemperatur abgedampft. Die wässrige Schicht wurde dann mit einer Lösung von 5g Kaliumpermanganat in 100ccm Wasser langsam im Laufe von 1,5 Std. bei Raumtemperatur oxydiert, das Gemisch abgesaugt, der Braunstein und das Filtrat mit Äther kontinuierlich ausgezogen. Die ätherischen Auszüge wurden vereinigt, getrocknet**** und eingeengt, wobei 9,5g eines braunen Öls zurückblieben. Das Öl, welches mit Anilin in essigsaurer Lösung eine intensive grüne Färbung zeigt, wurde in 250ccm absoluten Alkohols 30 Min. mit 1g Aktivkohle am Rückfluß erwärmt, das Gemisch abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Der ölige Rückstand (9,5g) wurde in 150ccm Isopropanol gelöst und mit 8g Selendioxyd in 20ccm Wasser 6 Std. am Rückfluß erwärmt, das Gemisch abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Der Rückstand wurde in Äther gelöst, die ätherische Lösung wiederholt mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Das Produkt (9,0g) wurde in 100ccm Essigester gelöst, die Lösung 4-mal mit je 50ccm 5%-igem Natriumcarbonat ausgezogen. Die Essigesterlösung wurde getrocknet und eingeengt (→Rückstand A, dunkel-rotes dickes Öl, 6,0g). Die Sodalösung wurde mit Salzsäure angesäuert, mit Essigester ausgeschüttelt und der Auszug nach dem Trocknen eingeengt (→Rückstand B, 3,0g). Der Rückstand B wurde in 200ccm Essigester gelöst, mit 200ccm 1%-igem Natriumcarbonat ausgezogen und die Essigesterlösung nach dem Trocknen eingeengt (→Rückstand C, dunkel-rotes dickes Öl, 1,4g). Aus der Sodalösung wurden 1,5g (12%) 2-Äthyl-3-hydroxy-5.6.7-trimethoxynaphthochinon-(1.4) als gelbe Kristalle durch Ansäuern mit Salzsäure und durch

anschließendes Ausziehen mit Essigester gewonnen. Zur Analyse wurde es zweimal aus Methanol umkristallisiert, gelbe Nadeln, Fp. 159,8°C,

λ_{max} 90%ig. Alkohol 358m μ (log ϵ 3,47).

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_6$ (299,3) Ber. C 61,63 H 5,52

Gef. 61,55 5,46

Aus dem Rückstand A und B konnten keine feststellbaren Verbindungen durch Chromatographieren an Alumina isoliert werden.

8. 2-Methyl-3-hydroxy-5.6.7.8-tetramethoxynaphthochinon-(1.4), Spinochrom Aka-Tetramethyläther

Eine Lösung von 20g V in 430ccm absolutem Äther wurde einem gut umgerührten, mit Eis gekühlten Grignardreagens aus 16,9g Äthylbromid und 2,84g Magnesiumspänen im Laufe einer Stunde zugetropft, das Gemisch 30 Min. unter Eiskühlung und 30 Min. am Rückfluß umgerührt, mit einer Lösung von 25,8g Magnesiumnitrat hexahydrat in 430ccm Wasser hydrolysiert und der Äther im Vakuum bei Raumtemperatur abgedampft. Die wässrige Lösung wurde mit 8,6g Kaliumpermanganat oxydiert und dann wie vorstehend aufgearbeitet. Es blieben 19,1g eines leicht braunen Öls zurück, welches 2-Acetyl-3.4.5.6-tetramethoxypropiophenon enthielt und mit Anilin in essigsaurer Lösung eine grüne Färbung zeigte. Das Öl wird in 258ccm Isopropylalkohol mit 13,8g Selendioxyd in 30ccm Wasser 6 Std. am Rückfluß gekocht, das ausgeschiedene Selen abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in Äther gelöst, die Lösung gut mit Wasser gewaschen und der Äther eingeengt. Der Rückstand (20,2g) wird in Essigester gelöst, die Lösung mit 200ccm 5%-iger Sodalösung und dann mit 10%-iger Sodalösung ausgezogen. Die Essigesterlösung wurde eingeengt (→Rückstand C). Die 5%-ige sowie die 10%-ige Sodalösung wurden mit Salzsäure angesäuert und mit Essigester ausgezogen; Nach dem Einengen der Auszüge wurden Rückstände A und B gewonnen. Durch Chromatographieren des Rückstandes A an Alumina aus Benzol wurden 212mg orangefarbene Kristalle isoliert, die nach wiederholter Umkristallisation aus methanolhaltigem Wasser einen Schmelzpunkt von 130°C zeigten, orangefarbene Nadeln (125mg, 0,54%),

**** Ätherische und Essigester-Auszüge wurden mit Natriumsulfat getrocknet.

$\lambda_{\max}^{90\% \text{ig. Alkohol}}$ 372m μ (log ϵ 3,74).

C₁₅H₁₆O₇ (308,3) Bre. C 58,43 H 5,23
Gef. 58,51 5,24

Aus dem Rückstand C (18g) wurden durch Chromatographieren an Alumina aus Benzol 3,7g (18,5%) V zurückgewonnen. 2-Methyl-5.6.7.8-tetramethoxynaphthochinon-(1.4) wurde weder im Rückstand B noch im C nachgewiesen.

9. 2-Äthyl-3-hydroxy-5.6.7.8-tetramethoxynaphthochinon-(1.4), Echinochrom A-Tetramethyläther

Ausgehend von 40g V, 38g *n*-Propylbromid und 5.68g Magnesiumspänen wurden wie vorstehend unter Verwenden von 49,2g Magnesiumnitrat hexahydrat und 17,2g Kaliumpermanganat 36g eines gelben dicken Öls hergestellt, welches 2-Acetyl-3.4.5.6-tetramethoxybutyrophenon enthielt und mit Anilin in essigsaurer Lösung eine grüne Färbung zeigte; das Öl wurde in Isopropylalkohol mit 27,6g Selen-dioxyd oxydiert. Aus dem in Sodalösung löslichen Teil des Produktes wurden durch Chromatographieren an Alumina aus Benzol und durch Ausziehen der roten, mit Benzol kaum eluierbaren Zone mit essigsauerm Methanol 204mg orangefarbene dünne Platten isoliert, die nach wiederholter Umkristallisation aus methanolhaltigem Wasser bei 98,2°C schmolzen, orangefarbene dünne Platten (138mg, 0,28%), $\lambda_{\max}^{90\% \text{ig. Alkohol}}$ 377m μ (log ϵ 3,76).

C₁₆H₁₈O₇ (322,3) Ber. C 59,63 H 5,63
Gef. 59,80 5,65

Aus dem in Sodalösung unlöslichen Teil des Produktes wurden durch Chromatographieren an Alumina aus Benzol 13,6g V (34%) zurückgewonnen. 2-Äthyl-5.6.7.8-tetramethoxynaphthochinon-(1.4) wurde nicht nachgewiesen.

Zusammenfassung

Der aus 2.3.4.5-Tetramethoxybenzoesäure und

Formalin hergestellte 4.5.6.7-Tetramethoxyphthalid ergibt über die entsprechende Phthalaldehydsäure 3-Methyl-4.5.6.7-tetramethoxyphthalid, aus dem durch Versetzen mit *n*-Propyl- bzw. Äthylmagnesiumbromid, durch Oxydation der gebildeten Phthalane mit Permanganat über Tetramethoxy-*o*-diacylbenzole und durch deren Oxydation mit Selen-dioxyd Echinochrom A- bzw. Spinochrom Aka-Tetramethyläther hergestellt wird. Ähnlich wird aus 3-Methyl-4.5.6-trimethoxyphthalid 2-Äthyl-3-hydroxy-5.6.7-trimethoxynaphthochinon-(1.4) hergestellt.

Herrn Prof. Dr. F. Weygand, München, sagen wir an dieser Stelle unseren aufrichtigsten Dank für seine Anregung und Anleitung zu vorstehender Arbeit.

Literatur

- 1) R. Kuhn und K. Wallenfels, *Ber. dtsh. chem. Ges.*, **72B**. 1407 (1939).
- 2) R. Kuhn und K. Wallenfels, *Ebenda*, **74B**. 1594 (1941).
- 3) K. Wallenfels, *Ebenda*, **76B**. 325 (1943).
- 4) C. Kuroda, *J. Sci. Research Inst. (Tokyo)*, **46**. 188 (1952).
- 5) F. Weygand, H. Weber und E. Maekawa, *Chem. Ber.*, **90**. 1879 (1957).
- 6) E. Maekawa und S. Nan'ya, *Bull. chem. Soc. Japan*, **32**. 1311 (1959).
- 7) E. Maekawa und Y. Sumimoto, *Ebenda*, **33**. 941 (1960).
- 8) W. Mayer und R. Finkentscher, *Chem. Ber.*, **91**. 1539 (1958).
- 9) F. E. King und T. J. King, *J. chem. Soc.* **1942**. 726.
- 10) J. A. McRae und Mitarbb., *Canadian J. Chem.*, **29**. 482 (1951).
- 11) W. Mayer und R. Finkentscher, *Chem. Ber.*, **89**. 511 (1956).

(Eingegangen am 31. August 1961)