

82. Hiroyuki Inouye : Über die Bestandteile von *Pirola japonica* Sieb. V.<sup>1)</sup>  
Die Konstitution des Pirolatins. (3).

(Aus d. Pharm. Inst. d. Universität Kyoto)\*

In der vorherigen Mitteilung schlug der Verfasser für das Pirolatin die Konstitutionsformel (I) vor, indem die Orientierung des Substituenten am Mutterkern, der die Grundlage dieser Konstitutionsformel bildet, auf Grund folgender Beobachtungen angenommen wurde.<sup>2)</sup>

(i) Methylpirolatin liefert bei der Oxydation Pirolatinsäure, diese ergibt weiter als Decarboxylierungsprodukt 2-Methoxy-5-oxytoluol (II).

(ii) Die Norpirolatinsäure, erhalten durch Entmethylierung der Pirolatinsäure, scheint sowohl ihrer Zusammensetzung als auch ihrer Ultravioletabsorptionskurve nach *p*-Dioxytoluylsäure zu sein, was aber weder mit der synthetisch hergestellten 2,5-Dioxy-4-methylbenzoesäure noch mit der ebenso hergestellten 2,5-Dioxy-3-methylbenzoesäure (IV) übereinstimmt.

(iii) Hieraus folgerte ich, dass die Norpirolatinsäure wohl die 2,5-Dioxy-6-methylbenzoesäure sein würde und dass folglich die Orientierung der Substituenten am Mutterkern vom Pirolatin nach der Konstitutionsformel (I) stattfinden müsste.

Da man aber kein Beispiel dafür hat, dass es eine derartige Konstitution für den Mutterkern eines Pflanzenbestandteiles überhaupt gibt, hat der Verfasser nun, um diese Konstitution als tatsächlich vorhanden zu beweisen, den Versuch unternommen, diese 2,5-Dioxy-6-methylbenzoesäure (V) mittels des Verfahrens (A) herzustellen.

(A) *o*-Dicyanohydrochinon, welches durch die Einwirkung von Kaliumcyanid auf *p*-Benzochinon gewonnen wird, liefert beim Methylieren mit Dimethylsulfat und darauffolgender Verseifung *p*-Dioxyphthalsäureanhydrid<sup>3)</sup> (VII) vom Schmp. 262°. Dieses wird mit der berechneten Menge Lithiumaluminiumhydrid im Benzol zu 3,6-Dimethoxyphthalid (VIII) reduziert. Der Verfasser wollte eigentlich aus dieser Substanz durch Einwirkung von Bromwasserstoff die 2,5-Dioxy-6-brommethylbenzoesäure (IX) und dann durch Reduktion der letzteren die 2,5-Dioxy-6-methylbenzoesäure (V) gewinnen. In Wirklichkeit aber war die Stufe (VIII)→(IX) nicht zugänglich, und das 3,6-Dioxyphthalid wurde erhalten. So beabsichtigte ich, aus (VIII) über 2,5-Dioxy-6-oxymethylbenzoesäuremethylester (X) (IX) herzustellen, was aber nichts gelang, weil die Veresterung undurchführbar war, und nur das Ausgangsmaterial zurückgezogen wurde.

Es glückte mir jedoch, mittels des nächst beschriebenen Verfahrens (B) meinen Zweck zu erreichen.

(B) *o*-Toluylsäure vom Schmp. 103°, welche sich durch Oxydation von *o*-Xylol<sup>4)</sup> mit Salpetersäure (oder aus Phthalsäureanhydrid über Phthalimid und Phthalid mit guter Ausbeute) erhalten lässt, wurde zur 5-Brom-*o*-toluylsäure (XI) vom Schmp. 164~167° bromiert<sup>5)</sup> und dann mit Alkali geschmolzen. Die hierbei erhaltene 6-Oxy-2-methylbenzoesäure<sup>6)</sup> (XIII) vom Schmp. 168~169° lieferte bei Elbs'scher Oxydation mit Persulfat eine Säure vom Schmp. 214~215°, die als die gesuchte 2,5-Dioxy-6-methylbenzoesäure zu gelten hat.

\* Yoshidakonoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto (井上博之).

- 1) IV. Mitteil. : dieses Bulletin, I, 401(1953).
- 2) H. Inouye, Y. Miura : J. Pharm. Soc. Japan, 72, 228(1952).
- 3) J. H. Gruickshank, H. Raistrick, R. Robinson : J. Chem. Soc., 1938, 2063.
- 4) Herrn T. Terakawa von der Fujisawa Pharm. Ind. A. G. möchte ich auch an dieser Stelle für die Überlassung des *o*-Xylols bestens danken.
- 5) P. S. Varma, P. B. Panicker : J. Ind. Chem. Soc., 7, 503(1930).
- 6) Y. Asahina, M. Furukawa : J. Pharm. Soc. Japan, 429, 967(1922); C. 1922, III, 358.

Diese Substanz gibt beim Methylieren mit Dimethylsulfat und Kaliumcarbonat in Toluol die Dimethoxy-Verbindung (XIV) vom Schmp. 145~146°, die sich weiter mit Kaliumpermanganat zu einer Verbindung vom Schmp. 262° oxydieren lässt. Dieses Oxydationsprodukt stimmt in allen seinen Eigenschaften mit dem 3,6-Dimethoxyphthalsäureanhydrid (VII), welches vorher beim Verfahren (A) als Ausgangsmaterial benutzt wurde, genau überein und wurde durch die Mischprobe als dasselbe identifiziert. Somit bestätigte es sich, dass obige Säure vom Schmp. 214~215° die gewünschte 2,5-Dioxy-6-methylbenzoesäure (V) ist. Es ist selbstverständlich, dass diese Säure sowohl ihrem Schmelzpunkt als auch der Eisenchloridreaktion nach durchaus verschieden ist von der Norpirolatinsäure.

Wie ich nun schon anfangs erklärte, haben Inouye und Miura bereits früher das 2-Methoxy-5-oxytoluol (II) als ein Decarboxylierungsprodukt der Pirolatinsäure gewonnen. Ausserdem ist es sicher, dass die Pirolatinsäure bzw. Norpirolatinsäure ihrer UltraviolettabSORPTIONSKURVE nach die Konstitution des Gentsinsäuretypus besitzt.

Da andererseits schon auf synthetischem Wege bewiesen wurde, dass die Norpirolatinsäure nicht die Säure (V) ist, lässt sich nichts anderes annehmen als, dass diese Norpirolatinsäure trotz der Darlegung in der II. Mitteilung dennoch entweder (III) oder (IV) sein muss.

Bei Durchsicht der Literatur ergibt sich, dass über diese Säure schon von Chem. Fabr. Schering<sup>7)</sup>, Brunner<sup>8)</sup>, Schmid<sup>9)</sup>, Nudenberg, *et al*<sup>10)</sup>. u. a. Bericht erstattet wurde, wonach ihr Schmelzpunkt als bei 205° (Ch. F. Sch.), 206~210° (B.), 203~204° (N.) und der ihres Methylesters bei 119~122° (N.) festgestellt wurde. Ihrer Herstellungsweise nach lassen sich bei ihnen zwei Hauptverfahren unterscheiden:

(A) die Einführung von Carboxyl in das Toluhydrochinon

(B) die Einführung von Hydroxyl in die *m*-Kresotinsäure durch Oxydation.

Der Verfasser hat früher mit Miura nach der Angabe Brunners eine Säure vom Schmp. 201~203° erhalten, indem er Toluhydrochinon zusammen mit Kaliumbicarbonat, Wasser und etwas Natriumsulfit in geschlossenem Rohr erhitzte. Während diese Säure, mit Norpirolatinsäure (Schmp. 234°) zusammengeschmolzen, keine Depression zeigt, besteht jedoch zwischen den Schmelzpunkten der beiden Säuren eine Differenz von etwa 30°. Ferner beobachtet man auch zwischen den UltraviolettabSORPTIONSKURVEN beider einigen Unterschied. Diese Säure liefert bei der Einwirkung von Diazomethan bis zu langsamer Stickstoff-Entwicklung einen Säureester vom Schmp. 117.5~120.5° und bei langstündiger Einwirkung von überschüssigem Diazomethan einen Methyläthermethylester vom Schmp. 79~81°, welcher die Zusammensetzung C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub> besitzt. Diese Substanz zeigte bei einer Mischprobe mit Pirolatinsäuremethylester eine Schmelzpunktserniedrigung, merkwürdigerweise aber mit dem auf anderem Wege hergestellten 2-Oxy-5-methoxy-3-methylbenzoesäuremethylester vom Schmp. 79.5~81° keine. Auf Grund der eben aufgeführten experimentellen Tatsachen wurde in der II. Mitteilung die Möglichkeit abgelehnt, dass die Norpirolatinsäure mit der 2,5-Dioxy-4-methylbenzoesäure zu identifizieren ist.

Diesmal habe ich zur Nachprüfung für diese Säure (III) die Herstellungsmethode (B) — Oxydation mit Persulfat — benutzt, weil diese letztere ein noch reineres Präparat zu liefern versprach.

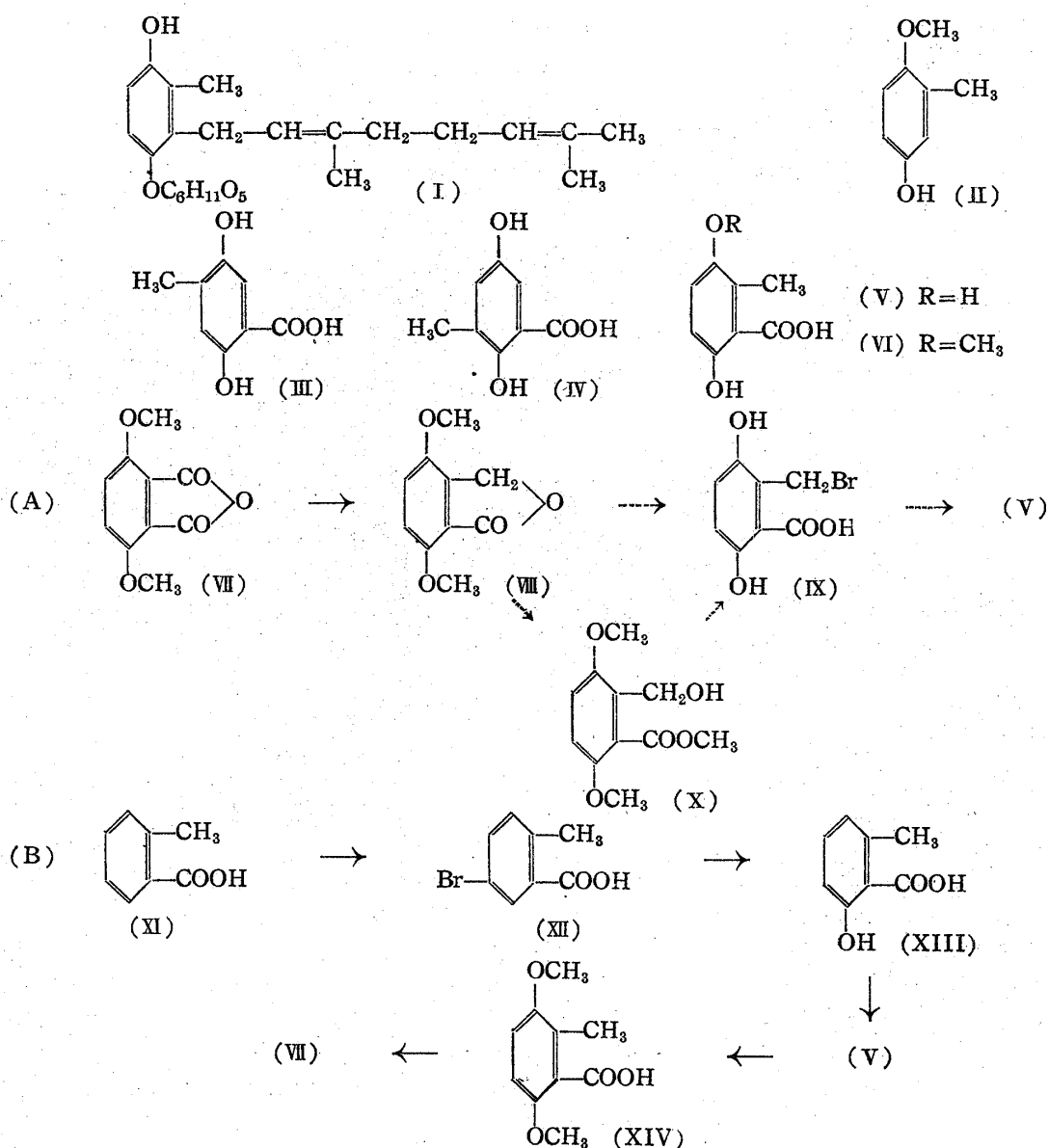
So wurde die *m*-Kresotinsäure (XV) vom Schmp. 172° (aus dem Natriumsalz von *m*-Kresol durch Einführung von CO<sub>2</sub> in guter Ausbeute erhalten) wie üblich der Elbs'schen Oxydation mit Persulfat unterworfen, wobei aber trotz der Angabe von der Chem. Fabr.

7) Chem. Fabr. Schering: D. R. P. 81297; Frdl., 4, 127.

8) C. Brunner: Monatsh., 2, 459 (1881).

9) H. Schmid: *Ibid.*, 32, 435 (1911).

10) W. Nudenberg, *et al.*: C. A., 38, 1225 (1944).



Schering eine Säure vom Schmp. 232~234° und der Zusammensetzung  $C_9H_8O_4$  erhalten wurde. Diese Säure ist sowohl ihrer Herstellungsweise als auch ihrer Zusammensetzung und Ultraviolettabsorptionskurve nach sicherlich die gesuchte 2,5-Dioxy-4-methylbenzoesäure (III), und zeigt in der Tat keine Depression bei der Mischprobe mit Norpirolatinsäure, was eben der Annahme entspricht, dass beide identisch sind.

Bei der Methylierung mit Chlorwasserstoff und Methanol liefert diese Säure den Säureester (XVI) vom Schmp. 122~123°, der sich durch die Mischprobe mit dem in der II. Mitteilung beschriebenen 2,5-Dioxy-4-methylbenzoesäuremethylester vom Schmp. 117.5~120.5° als identisch erweist und durch Verseifung die Säure vom Schmp. 232~234° ergibt. Beim Stehenlassen der ätherischen Lösung von (XVI) mit stark überschüssigem Diazomethan erhält man fast nur das unreaktierte Ausgangsmaterial, aber bei einem gelinden Methylieren von (XVI) mit einer verhältnismässig geringen Menge von Dimethylsulfat und Kaliumcarbonat in Toluol lässt sich der 5-Methoxy-2-oxy-4-methylbenzoesäuremethylester (XVII) vom Schmp. 79~80° gewinnen. Diese Substanz zeigt mit Pirolatinsäuremethylester gemischt keine Depression. (XVI) liefert weiter durch langstündiges Erhitzen mit einem grossen Überschuss von Dimethylsulfat sowie Kaliumcarbonat in Toluol und darauffolgende Verseifung die 2,5-Dimethoxy-4-methylbenzoesäure (XVIII)

vom Schmp. 123~124°. Diese ergibt bei Oxydation mit Kaliumpermanganat die *p*-Dimethoxyterephthalsäure vom Schmp. 256~258°.

Nun liefert andererseits Pirolatinsäure bei Methylieren mit Dimethylsulfat sowie Kaliumcarbonat in Toluol und darauffolgender Verseifung die Säure vom Schmp. 122~124°, die bei Oxydation mit Kaliumpermanganat die Säure vom Schmp. 253~256° gibt. Diese beiden Säuren zeigen bei der Mischprobe mit (XVIII) bzw. (XIX) keine Depression und erweisen sich als identisch.

Aus den oben aufgeführten experimentellen Ergebnissen wurde bewiesen, dass die bisher in der Literatur als 2,5-Dioxy-4-methylbenzoesäure bezeichnete Säure in Wirklichkeit noch unrein ist, und dass diese Säure (III) in reinem Zustand den Schmp. 234° zeigt, woraus folgt, dass diese mit der Norpirolatinsäure bzw. die Pirolatinsäure mit der 2-Oxy-5-methoxy-4-methylbenzoesäure ganz identisch ist. Also berichtige ich hiermit die Konstitutionsformel vom Pirolatin als (XX).

Der Grund dafür, dass die unreine Säure vom Schmp. etwa von 205° in den verschiedenen Berichten als (III) angegeben wurde, scheint nun der zu sein, dass diese Säure, die nach der Methode (A) dargestellt wurde, mit der nebenher entstandenen (IV) vermischt war. Das Gemisch dieser beiden zeigte dann einen verhältnismässig scharfen Schmelzpunkt, dazu war das Mitvorhandensein der letzteren auch durch die Elementaranalyse nicht nachweisbar. Lediglich auf denselben Grund dürfte es auch zurückzuführen sein, dass sich die Verfasser in der II. Mitteilung geirrt haben.

Zur Bestätigung dieser Vermutung wurde die folgende Nachprüfung der Synthese von (III) nach der Methode (A) gemacht.

Es wurde somit die wässrige Lösung von Toluhydrochinon sowie Kaliumbicarbonat nach der Angabe der II. Mitteilung in geschlossenem Rohr erhitzt, und das dabei erhaltene Reaktionsprodukt sofort mit Salzsäure und Methanol methyliert, wobei sich ein Säureester vom Schmp. 119~120° ergab. (Dieser Ester (XVI) zeigte beim Mischen mit dem betreffenden nach der Methode (B) hergestellten Ester keine Depression und lieferte bei weiterem Methylieren und darauffolgender Verseifung die Säure (XVIII)). Aus der Mutterlauge der Umkristallisierung von (XVI) erhielt man nun beim Eindampfen eine kristallinische Masse vom Schmp. 65~75°, die bei Methylieren mit Diazomethan und darauffolgender chromatographischer Reinigung den Ätherester vom Schmp. 77~79° ergab. Dieser zeigt beim Mischen mit dem nach der Methode (B) dargestellten (XVII) eine Depression, aber nicht mit dem früher durch die Methylierung von (XXI) gewonnenen Ester (XXII) noch mit der in der II. Mitteilung als (XVII) bezeichneten Substanz.

Somit wurde klar, dass im Reaktionsprodukt nach der Methode (A) ausser (III) noch (IV) vorhanden ist.

In der II. Mitteilung berichteten die Verfasser, dass die Säure vom Schmp. 201~203°, nämlich das Gemisch von (III) und (IV), ohne weiteres mit Diazomethan methyliert wurde. Jetzt dürfte man wohl annehmen, dass sich dabei die verhältnismässig leicht methylierbare Säure (IV) schon zu (XXII), dagegen (III) nur zur Stufe von (XVI) methylieren liessen und infolgedessen als Monomethyläthermethylester nur (XXII) rein isoliert wurde, welcher letzterer irrtümlich als 2-Oxy-5-methoxy-4-methylbenzoesäuremethylester (XVII) missverstanden wurde.

Schliesslich wurde in Vergleich mit (III) und (V), durch Methylieren von 2,5-Dioxy-3-methylbenzoesäuremethylester (XXI) genau so wie bei (XVI), 2,5-Dimethoxy-3-methylbenzoesäure (XXIII) vom Schmp. 80~82° hergestellt und diese weiter mit Kaliumpermanganat oxydiert, wobei sich die 2,5-Dimethoxyisophthalsäure (XXIV) vom Schmp. 172°

11) J. U. Nef: *Ann.*, 258, 298 (1890).

12) *Chem. Fabr.* Schering hat trotz der Aufarbeitung nach der Methode (B) eine Säure vom Schmp. 205° erhalten, was auch wohl lediglich auf eine ungenügende Reinigung zurückzuführen sein dürfte.

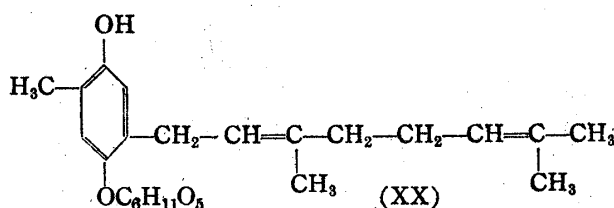


TABELLE I.

	R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = H	R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = H R <sub>3</sub> = CH <sub>3</sub>	R <sub>1</sub> = CH <sub>3</sub> R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = H	R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = CH <sub>3</sub> R <sub>3</sub> = H	R <sub>1</sub> = R <sub>3</sub> = CH <sub>3</sub> R <sub>2</sub> = H	Oxydations- produkt
	(III) 232~234°	(XVI) 122~123°	—	(XVIII) 123~124°	(XVII) 79~80°	(XIX) 256~258°
	(IV) 211.5~213°	(XXI) 105~108°	—	(XXIII) 80~82°	(XXII) 79.5~81°	(XXIV) 172°
	(V) 214~215°	—	—	(XIV) 145~146°	—	(VII) 262°
Die aus Pirolatin abgeleiteten Ver- bindungen	Norpirolatin- säure 232~234°	—	Pirolatinsäure 205°	Methyläther- pirolatinsäure 122~124°	Pirolatinsäure- methylester 81~82.5°	253~256°

(Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.)

gewinnen liess.

Die Schmelzpunkte der Norpirolatinsäure, der Pirolatinsäure und ihrer Derivate, die alle aus Pirolatin abgeleitet wurden, und die der 2,5-Dioxy-4-methylbenzoesäure (III), der 2,5-Dioxy-3-methylbenzoesäure (IV) und der 2,5-Dioxy-6-methylbenzoesäure (V) sowie der Derivate dieser aller sind in Tabelle I zusammengestellt.

Die UltraviolettabSORPTIONSKURVEN von (III), (IV), (V) sowie der aus dem Naturstoffe hergestelltem Pirolatinsäure und der so erhaltenen Norpirolatinsäure sind in Fig. 1.

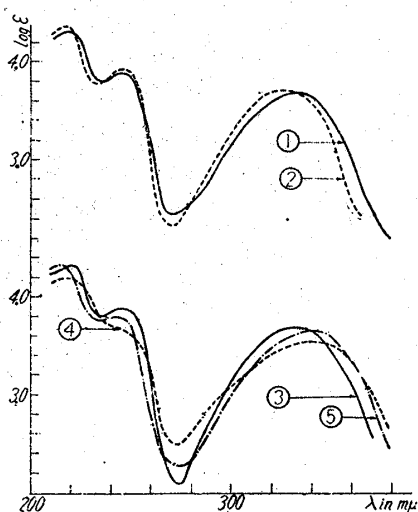


Fig. 1.

- 1 Norpirolatinsäure
  - 2 Pirolatinsäure
  - 3 2,5-Dioxy-4-methylbenzoesäure
  - 4 2,5-Dioxy-3-methylbenzoesäure
  - 5 2,5-Dioxy-6-methylbenzoesäure
- (in 95%igem Äthanol)

wiedergegeben. Man sieht hier, dass die Kurve der aus dem Naturstoffe abgeleiteten Norpirolatinsäure mit der synthetisch hergestellten Säure (III) genau übereinstimmt.

Zum Schluss bin ich Herrn Prof. M. Tomita für seine freundliche Leitung zu herzlichem Dank verpflichtet. Ferner danke ich dem Unterrichtsministerium für seine finanzielle Beihilfe zur Förderung der Naturwissenschaften, wodurch ein Teil der Kosten dieses Versuches getragen wurde.

#### Beschreibung der Versuche<sup>14)</sup>

(1) **Versuche zur Darstellung der 2,5-Dioxy-6-methylbenzoesäure (V) aus dem 3,6-Dimethoxyphthalsäureanhydrid (VII)**—(i) 3,6-Dimethoxyphthalid (VIII) : 0.624 g 3,6-Dimethoxyphthalsäureanhydrid wurde in 140 ccm Benzol gelöst und darauf im Verlauf von 9 Stunden eine Lösung von 0.14 g  $\text{LiAlH}_4$  (in Anbetracht des Vorhandenseins von  $\text{LiOH}$  überschüssiger als die berechnete Menge von 57 mg) in 65 ccm Äther eingetropft. Dann wurde nach Zusatz von einigen Tropfen Wasser das Lösungsmittel abdestilliert. Der dabei erhaltene blassgelbe Rückstand wurde mit verd.  $\text{HCl}$  angesäuert und abfiltriert, wobei 0.43 g schwach gelblich angehauchte weisse Kristalle wurden gewonnen. Diese bildeten weiter durch Waschen mit Äther und darauffolgende Umlösung weisse Nadeln vom Schmp.  $169^\circ$ .  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4$ —Ber. : C, 61.85; H, 5.15. Gef. : C, 62.16; H, 5.15.

(ii) Versuch zur Darstellung der 2,5-Dioxy-6-brommethylbenzoesäure (IX) (Einwirkung von  $\text{HBr}$  auf das 3,6-Dimethoxyphthalid) : 0.1 g 3,6-Dimethoxyphthalid wurde zusammen mit etwa 3 ccm  $\text{HBr}$  (Kp  $125^\circ$ ) in geschlossenem Rohr 2 Stunden lang auf  $100\sim 105^\circ$  erhitzt. Der Rohrinhalt wurde ausgeäthert und das Lösungsmittel nach dem Trocknen abdestilliert. Der dabei erhaltene Rückstand lieferte bei Vakuumsublimation wenige weisse Kristalle vom Schmp.  $227^\circ$ .  $\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_4$ —Ber. : C, 57.83; H, 3.61. Gef. : C, 57.68; H, 3.81.

Diese Substanz ist ihrem Analysenwert nach 3,6-Dioxyphthalid. Die Bromierung von (VIII) war trotz aller Versuche unter verschiedenen Bedingungen nicht durchführbar.

(iii) Versuch zur Darstellung des 2,5-Dimethoxy-6-oxymethylbenzoesäuremethylesters (X) : 0.1 g 3,6-Dimethoxyphthalid wurde zusammen mit 10 ccm  $\text{MeOH}$  und 30 mg  $\text{KOH}$  eine kurze Weile gekocht, dann nach Eindampfen bis zur Trockenheit mit 90 mg  $\text{AgNO}_3$  und etwas  $\text{MeOH}$  versetzt und wieder eine Weile erwärmt. Nach völligem Abdampfen des  $\text{MeOH}$  wurde darauf 5 ccm  $\text{CH}_3\text{J}$  zugesetzt und unter Rückfluss sowie Abschluss der Feuchtigkeit einige Stunden gekocht. Der nach Abdampfen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wurde zunächst ausgeäthert und dann mit Tetrahydrofuran heiss digeriert, wobei sich aus beiden Auszügen nur das unreaktierte Phthalid erhalten liess.

(2) **Darstellung der 2,5-Dioxy-6-methylbenzoesäure (V) aus der o-Toluylsäure (XI)**—(i) 5-Brom-o-toluylsäure : 15 g o-Toluylsäure, 30 g  $\text{NaNO}_2$ , 40 ccm  $\text{CCl}_4$  und 6 ccm  $\text{Br}_2$  wurden zusammen in einen mit einem Rückflusskühler versehenen Kolben getan, worauf aus dem oberen Ende des Kühlers 20 ccm rauchende  $\text{H}_2\text{SO}_4$  eingegossen wurde. Nach 7 stündigem Erhitzen auf dem Wasserbade wurde die Reaktionsflüssigkeit in viel Wasser gegossen. Die dabei ausgeschiedene weisse feste Masse betrug 11.1 g und sinterte schon bei  $118^\circ$ , schmolz aber erst bei  $155^\circ$  vollständig, was für ihre Unreinigkeit spricht. Diese rohe Substanz wurde wie üblich durch Erhitzen mit  $\text{MeOH}$  unter Durchführung von  $\text{HCl}$  methyliert. Nach vollendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel abgedampft und das zurückgebliebene Öl im Vakuum destilliert, wobei sich ein Öl vom Kp<sub>23</sub> bei etwa  $150^\circ$  erhalten liess. Dieses Öl erstarrte sofort und lieferte beim Trocknen durch Aufstrich auf eine Tonplatte weisse Nadeln vom Schmp.  $40\sim 42^\circ$ , deren Ausbeute (aus 10 g roher Säure) 4.5 g betrug. Der Schmelzpunkt steigt durch Umlösung aus verd.  $\text{MeOH}$  auf  $45\sim 47^\circ$ .  $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_2\text{Br}$ —Ber. : C, 47.16; H, 3.93. Gef. : C, 47.36; H, 3.88.

2 g von diesem Ester wurden mit methanolischer  $\text{KOH}$ -Lösung 3 Stunden lang gekocht und nach Abdampfen des Lösungsmittels mit  $\text{HCl}$  angesäuert. Die dabei ausgeschiedenen Kristalle lieferten nach der Reinigung durch Vakuumsublimation 1.7 g weisse Kristalle vom Schmp.  $164\sim 167^\circ$ .  $\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_2\text{Br}$ —Ber. : C, 44.65; H, 3.25. Gef. : C, 44.88; H, 3.04.

Obleich diese Säure für den nächsten Alkalischnmelz verwendbar ist, habe ich doch dazu im allgemeinen ohne weiteres den Säureester benutzt.

(ii) 6-Oxy-o-toluylsäure (XIII) : 15.3 g 5-Brom-o-toluylsäuremethylester, 60 g  $\text{KOH}$  und 9 ccm Wasser wurden zusammen in einem Kupfertiegel langsam im Verlauf von 1.5 Stunden bis auf  $250^\circ$  erhitzt und dabei noch eine halbe Stunde gehalten. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch in Wasser gelöst, mit  $\text{HCl}$  angesäuert und ausgeäthert. Der Ätherauszug wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und der Rückstand mit Petrolbenzin heiss digeriert. Der in Petrolbenzin übergegangene Teil gab bei wiederholter Umlösung aus Äther-Petroläther 0.6 g weisse Nadeln vom Schmp.  $168\sim 169^\circ$ .  $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_3$ —Ber. : C, 63.17; H, 5.26. Gef. : C, 63.01; H, 5.56.

13) Die Ultraviolettabsorptionskurven sind von Herrn K. Tori von der Shionogi & Co., Ltd. mit einem Beckman Spektrophotometer Modell DU aufgenommen, wofür auch hier bestens gedankt sei.

14) Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Für die Durchführung der Mikroanalyse bin ich den Herren K. Hozumi, K. Imayeda sowie S. Kinoshita in unserem Institut zu Dank verpflichtet.

Der in Petrolbenzin nicht übergegangene Teil lieferte bei Umlösung aus Äther-Petroläther 15.5 g weisse Nadeln vom Schmp. 179°, der nach weiterer Reinigung bis auf 184° anstieg. Diese Säure ist offenbar die 5-Oxy-2-methylbenzoesäure.

(iii) 2,5-Dioxy-6-methylbenzoesäure (V) : 1.05 g (XIII) wurde in 14 ccm 10%iger NaOH gelöst, worauf langsam eine gesättigte Lösung von 1.94 g  $K_2S_2O_8$  unter Eiskühlung eingetropfelt wurde. Nach Stehenlassen über Nacht bei einer Temperatur unter 15° wurde mit HCl schwach angesäuert und das unverändert gebliebene Ausgangsmaterial erschöpfend ausgeäthert. Bei der weiteren Reinigung lieferte es 0.3 g Säure vom Schmp. 168°. Nun wurde die vom letzten Material befreite Reaktionsflüssigkeit mit HCl stark angesäuert, eine Stunde lang auf dem siedenden Wasserbad erwärmt und stehengelassen. Die erkaltete Lösung wurde ausgeäthert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Der dabei erhaltene Rückstand lieferte nach Umlösen aus Aceton-Wasser 0.3 g Säure vom Schmp. 213° (Zers.), die weiter durch Vakuumsublimation (2 mm Badtemp. 180~210°) weisse Kristalle vom Schmp. 214~215° ergab. Diese Substanz zeigt in methanolischer Lösung mit  $FeCl_3$  eine vorübergehende blaue Färbung und ferner mit Norpirolatinsäure zusammengeschmolzen eine Depression.  $C_9H_8O_4$ -Ber. : C, 57.14; H, 4.76. Gef. : C, 57.11; H, 4.79.

(iv) 2,5-Dimethoxy-6-methylbenzoesäure (XIV) : 0.25 g (V) wurde in 20 ccm Toluol gelöst und mit 15 g  $K_2CO_3$  sowie 9 g  $Me_2SO_4$  (in zwei Portionen) versetzt und unter Rückfluss in dem Ölbad 6 Stunden lang bis zu gelindem Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Reaktionsflüssigkeit ruhig Wasser zugesetzt, wobei sich diese in die Toluol- und Wasserschicht teilte. Die letztere wurde einmal mit Äther ausgezogen und die dabei erhaltene Ätherlösung dann mit der Toluolschicht zusammen mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde mit 10%iger äthanolischer KOH-Lösung etwa eine Stunde lang erhitzt. Nach Zusatz von etwas Wasser und darauffolgendem Abdampfen des EtOH wurde die Reaktionsflüssigkeit mit HCl angesäuert und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, wobei ein kristalliner Stoff zurückblieb. Dieser lieferte nach mehrmaliger Umlösung aus Äther-Petroläther 40 mg farblose Prismen vom Schmp. 145~146°.  $C_{10}H_{12}O_4$ -Ber. : C, 61.22; H, 6.12. Gef. : C, 61.05; H, 6.27.

(v) 3,6-Dimethoxyphthalsäureanhydrid (VII) : 40 mg (XIV) wurde zusammen mit 60 mg NaOH in 10 ccm Wasser gelöst und darauf langsam 25 ccm von einer 2%igen  $KMnO_4$ -Lösung eingetropfelt. Nach 4 stündigem Erwärmen auf dem siedenden Wasserbade wurde durch Zusatz von etwas MeOH das noch vorhandene  $KMnO_4$  zersetzt. Alsdann wurde der  $MnO_2$  abfiltriert und mit verd. NaOH gewaschen. Das vereinigte Filtrat wurde mit HCl angesäuert und mit AcOEt viermal ausgezogen. Der Auszug wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Der erhaltene Rückstand lieferte durch Umlösung aus Aceton-Petroläther und darauffolgende Vakuumsublimation etwa 10 mg blassgelbe kristallinische Pulver vom Schmp. 262°. Die Lösung derselben in MeOH sowie AcOEt zeigte eine stark violette Fluoreszenz. Bei der Mischprobe mit dem vorher hergestellten 3,6-Dimethoxyphthalsäureanhydrid ergab sich keine Depression.  $C_{10}H_8O_5$ -Ber. : C, 57.69; H, 3.84. Gef. : C, 57.53; H, 4.18.

(3) Darstellung der 2,5-Dioxy-4-methylbenzoesäure aus *m*-Kresotinsäure und deren Derivaten—(i) 2,5-Dioxy-4-methylbenzoesäure (III) : 30 g *m*-Kresotinsäure (aus Natriumsalz des *m*-Kresols durch Erhitzen unter  $CO_2$ -Durchleitung in guter Ausbeute hergestellt) wurden in 400 ccm 10%iger NaOH gelöst, worauf langsam eine gesättigte Lösung von 54 g  $K_2S_2O_8$  unter stetigem Umrühren und bei Eiskühlung eingetropfelt wurde. Nach 3 tägigen Stehenlassen bei einer Temperatur unter 15° wurde mit HCl schwach angesäuert, die dabei ausgeschiedenen Kristalle wurden vom Ausgangsmaterial abfiltriert. Das Filtrat wurde durch genügendes Schütteln mit Äther vom darin gebliebenen Ausgangsmaterial völlig befreit, mit viel HCl versetzt und eine Stunde lang auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Die nach der Abkühlung ausgeschiedenen Kristalle wurden dann in Äther gelöst, von der wenigen unlöslichen harzartigen Substanz abgetrennt, getrocknet und durch Abdestillieren vom Lösungsmittel befreit, wobei man 7.2 g blass graubraune rohe Kristalle vom Schmp. 217~227° erhielt. Die vorher von den rohen Kristallen abgetrennte Mutterlauge lieferte weiter durch Ausschütteln mit Äther und die darauffolgende übliche Behandlung 7.5 g Kristalle von etwas niedrigerem Schmelzpunkt.

4 g von den insgesamt 14.7 g rohen Kristallen wurden in konzentrierter Aceton-Lösung durch die Alumina-Säule geschickt, die abgeflossene Flüssigkeit wurde eingedampft. Der dabei sich ergebende Rückstand wurde wieder in Äther aufgenommen und von der wenigen unlöslichen Substanz abgetrennt. Die ätherische Lösung wurde eingedampft und der Rückstand aus Benzol umgelöst, wobei man 3 g blassgelblich braune Kristalle vom Schmp. 230~232° (Zers.) erhielt. Diese liessen sich durch Vakuumsublimation zu weissem kristallinen Pulver vom Schmp. 232~234° reinigen, welches mit der aus Pirolatin aufs neue hergestellten Norpirolatinsäure vom Schmp. 232~234° gemischt keine Depression zeigte.  $C_9H_8O_4$ -Ber. : C, 57.14; H, 4.76. Gef. : C, 57.05; H, 4.60.

(ii) 2,5-Dioxy-4-methylbenzoesäuremethylester (XVI) : 10.7 g rohe Kristalle von (III) wurden in viel MeOH gelöst und unter Rückfluss sowie Durchführung von getrocknetem HCl eine Stunde lang auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Stehenlassen über Nacht wurde das MeOH abdestilliert und der dabei erhaltene Rückstand in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde mit verd.  $K_2CO_3$ -



Lösung, dann mit Wasser gewaschen und durch Abdestillieren vom Lösungsmittel befreit, wobei 6.8 g Kristalle vom Schmp. ca. 115° zurückblieben. Die ätherische Lösung derselben wurde durch die Alumina-Säule geschickt. Nach der bis zu einem gewissen Grade stattgefundenen Einengung der abgeflossenen Flüssigkeit schieden sich durch Petroläther-Zusatz weisse Nadeln vom Schmp. 122~123° ab. Die Mischprobe von diesen und dem in der II. Mitteilung genannten Säureester vom Schmp. 117~120.5° zeigt keine Depression.  $C_9H_{10}O_4$ —Ber.: C, 59.34; H, 5.49. Gef.: C, 59.08; H, 5.59.

Dieser Ester stellte wieder durch Verseifung mit äthanolischer KOH-Lösung und darauffolgende Reinigung eine gute Ausbeute weisser Nadeln vom Schmp. 232~234° dar, die sich durch die Mischprobe als identisch mit (III) erwiesen.

(iii) 2-Oxy-5-methoxy-4-methylbenzoesäuremethylester (XVII): 0.45 g (XVI) wurde in 10 ccm Toluol gelöst, mit 3 ccm  $Me_2SO_4$  sowie 5 g  $K_2CO_3$  (wasserfrei) versetzt und unter Rückfluss 4 Stunden lang bis zu gelindem Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden die gebliebenen anorganischen Stoffe abfiltriert und mit Äther gewaschen. Der nach dem Einengen des vereinigten Filtrats im Vakuum zurückgebliebene Rückstand wurde in Äther gelöst, mit 1%iger NaOH sowie Wasser gewaschen, getrocknet und durch Abdestillieren vom Lösungsmittel befreit. Die ätherische Lösung des dabei erhaltenen, bald erstarrenden Sirups wurde durch die Alumina-Säule geschickt und mit demselben Lösungsmittel eluiert, wobei sich aus den zuerst abgeflossenen Portionen weisse Nadeln vom Schmp. 55~60° und aus den später abgeflossenen weisse Nadeln vom Schmp. 70~75° erhalten liessen. Diese letzteren gaben durch Umlösung aus verd. MeOH weisse Nadeln vom Schmp. 79~80°, die, mit dem durch den Abbau aus dem Naturstoffe erhaltenen Pirolatinsäuremethylester gemischt, keine Depression zeigten.  $C_{10}H_{12}O_4$ —Ber.: C, 61.22; H, 6.12. Gef.: C, 61.64; H, 6.10.

(iv) 2,5-Dimethoxy-4-methylbenzoesäure (XVIII): 0.45 g (XVI) wurde in 25 ccm Toluol gelöst, mit 6 ccm  $Me_2SO_4$  und 10 g  $K_2CO_3$  (in zwei Malen) versetzt und unter Rückfluss 6 Stunden lang zu gelindem Sieden erhitzt. Die Reaktionsflüssigkeit wurde abgesaugt und die abgetrennte anorganische feste Masse mit Äther gewaschen. Der beim Eindampfen des vereinigten Filtrats erhaltene Rückstand wurde mit 10%iger äthanolischer KOH-Lösung gekocht und nach Zusatz von etwas Wasser durch Abdestillieren von EtOH befreit. Die so erhaltene Flüssigkeit wurde mit HCl angesäuert und ausgeäthert. Die ätherische Lösung hier gab nach dem Trocknen und Abdestillieren einen Rückstand vom Schmp. 110~140°, der sich offenbar als unrein erwies. Bei der nochmaligen Methylierung in derselben Weise lieferte er 0.2 g rohe Kristalle vom Schmp. 115~123°, die nach zweimaliger Umlösung aus Benzol-Petroläther in weissen Nadeln vom Schmp. 123~124° erschienen. Diese Substanz kann man auch durch die Methylierung mit  $Me_2SO_4$  und NaOH in EtOH erhalten, wozu aber eine mehrmalige Wiederholung derselben Reaktionen nötig ist.  $C_{10}H_{12}O_4$ —Ber.: C, 61.22; H, 6.12. Gef.: C, 61.16; H, 6.31.

(v) 2,5-Dimethoxyterephthalsäure (XIX): Zu einem auf dem siedenden Wasserbad erwärmten Gemisch von 0.1 g (XVIII), 0.17 g NaOH und 10 ccm Wasser wurden unter Umrühren 30 ccm von 2%igem  $KMnO_4$  eingetropfelt und die Reaktionsflüssigkeit dann 9 Stunden lang erwärmt. Nach der Zersetzung des noch vorhandenen  $KMnO_4$  durch Zusatz von etwas MeOH wurde der  $MnO_2$  abfiltriert und mit ein wenig NaOH gewaschen. Das vereinigte Filtrat wurde mit HCl angesäuert (wobei eine bläulich violette Fluorescenz erschien) und mit AcOEt 6 bis 7 Mal ausgeschüttelt. Der Ester-Auszug lieferte nach Waschen mit Wasser, Trocknen und Eindampfen weisse Nadeln, die durch viermaliges Umlösen aus Aceton 30 mg weisse Nadeln vom Schmp. 256~258° gaben. Die Mutterlauge der Umlösung lieferte bei der weiteren Behandlung noch einige Kristalle.  $C_{10}H_{10}O_6$ —Ber.: C, 53.09; H, 4.42. Gef.: C, 53.19; H, 4.55.

(4) Darstellung der Methylätherpirolatinsäure aus der durch den Abbau von Pirolatin gewonnenen Pirolatinsäure und deren Oxydation—(i) Methylätherpirolatinsäure: Eine Lösung von 0.18 g Pirolatinsäure in 10 ccm EtOH wurde mit einer Lösung von 0.9 g NaOH in 4 ccm Wasser versetzt und unter Rückfluss langsam 1.6 g  $Me_2SO_4$  zugesetzt. Nach 2.5 stündigem Kochen, währenddessen man noch zweimal die gleiche Menge Alkali und  $Me_2SO_4$  wie oben zusetzte, wurde die Reaktionsflüssigkeit durch Zusatz von einigen Körnchen NaOH genügend alkalisch gemacht und abdestilliert. Die zurückgebliebene Flüssigkeit wurde mit HCl angesäuert und ausgeäthert. Der Äther-Auszug lieferte nach dem Waschen mit Wasser, Trocknen und Abdestillieren 0.2 g Kristalle vom Schmp. 120~165°. Diese Substanz war offenbar noch nicht genügend methyliert und lieferte erst nach mehrmals wiederholtem Methylieren 0.11 g Kristalle vom Schmp. 118~123°, die durch Umlösung aus Benzol-Petroläther weisse Nadeln vom Schmp. 122~124° ergaben. Die Mischprobe von diesen mit der synthetisch hergestellten Säure (XVIII) zeigte keine Depression.  $C_{10}H_{12}O_4$ —Ber.: C, 61.22; H, 6.12. Gef.: C, 61.15; H, 6.13.

(ii) 2,5-Dimethoxyterephthalsäure (Oxydation der Methylätherpirolatinsäure): 0.09 g obiger Methylätherpirolatinsäure wurde genau so wie bei (3)(v) oxydiert und behandelt, wobei man weisse Nadeln vom Schmp. 253~256° in fast gleicher Ausbeute erhielt. Beim Mischen mit der synthetisch hergestellten Säure (XIX) zeigte diese Substanz keine Depression.  $C_{10}H_{10}O_6$ —Ber. C, 53.09, H, 4.42. Gef. C. 53.37, H, 4.69.

(5) Carboxylierung des Toluhydrochinon—1.2 g Toluhydrochinon, 4.8 g  $K_2CO_3$ , 3 ccm Wasser



und 0.8 ccm gesättigte  $\text{NaHSO}_3$ -Lösung wurde 24 Stunden im Rohr bei  $150\sim 160^\circ$  gehalten. Der Kolbeninhalt wurde in Wasser gelöst, mit verdünnter  $\text{HCl}$  angesäuert und ausgeäthert, der Äther-Auszug weiter mit verdünnter  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung geschüttelt und die Soda-Schicht nach Ansäuern mit  $\text{HCl}$  nochmals ausgeäthert. Die ätherische Lösung lieferte nach dem Waschen mit Wasser, Trocknen und Abdampfen 1.5 g braune feste Masse. Diese Substanz wurde mit  $\text{HCl}$  und  $\text{MeOH}$  genau so wie bei (3)(ii) methyliert. Der beim Abdampfen der Reaktionsflüssigkeit erhaltene Rückstand wurde in Äther gelöst und mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung geschüttelt. Die ätherische Lösung wurde dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und durch die Alumina-Säule geschickt. Der beim Verdampfen der abgeflossenen Flüssigkeit erhaltene Rückstand gab durch Umlösung aus Äther-Petroläther 0.3 g weisse Nadeln vom Schmp.  $119\sim 120^\circ$ . (Diese Substanz wurde durch die Mischprobe mit dem in (3)(ii) beschriebenen Ester (XVI) als mit diesem identisch erwiesen und lieferte ferner durch Methylieren und darauffolgende Verseifung (XVIII).)

Die Mutterlauge ergab dabei weiter nach Eindampfen 0.55 g kristalline Masse vom Schmp.  $65\sim 75^\circ$ . Diese Substanz wurde in einer ätherischen Lösung von  $\text{CH}_2\text{N}_2$ , das aus 8 g Nitrosomethylharnstoff hergestellt worden war, gelöst und 6 Tage stehengelassen. Die Reaktionsflüssigkeit wurde abgedampft und der dabei von überschüssigem  $\text{CH}_2\text{N}_2$  und Lösungsmittel befreite Rückstand wieder in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde mit 3%iger  $\text{NaOH}$  geschüttelt und in die Äther-Schicht (A) und die Alkali-Schicht (B) geteilt.

(A) lieferte nach Abdampfen des Äthers nadelförmige Kristalle, die wieder in Äther gelöst und an der Alumina-Säule adsorbiert und mit demselben Lösungsmittel entwickelt wurden. Die ersten drei Portionen lieferten nach dem Abdampfen des Äthers und der darauffolgenden Umlösung aus Wasser-MeOH weisse Nadeln vom Schmp.  $77\sim 79^\circ$ . Diese Substanz zeigt bei der Mischprobe weder mit dem 2-Oxy-5-methoxy-3-methylbenzoesäuremethylester noch mit der früher in der II. Mitteilung als (XVII) berichteten Substanz eine Depression, schmilzt aber bei der Probe mit dem 2-Oxy-5-methoxy-4-methylbenzoesäuremethylester (XVII) schon bei  $55\sim 75^\circ$ . Die vierte Portion erstarrte nach dem Abdampfen des Äthers langsam und lieferte durch mehrmalige Umlösung aus verd. MeOH farblose Kristalle vom Schmp.  $48\sim 65^\circ$ . Diese sind offenbar noch unrein, wurden aber wegen ihrer geringen Menge nicht weiter untersucht. Die Fraktionen (V) und (VI) liessen sich nicht kristallisieren. Andererseits wurde (B) mit  $\text{HCl}$  angesäuert und ausgeäthert. Der Äther-Auszug wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft, wobei sich ein sofort erstarrender, rötlich brauner Rückstand ergab. Dieser wurde in Äther gelöst und durch die Alumina-Säule geschickt. Die anfangs abgeflossene Flüssigkeit wurde eingedampft und der Rückstand aus verd. MeOH umgelöst, wobei man farblose Nadeln vom Schmp.  $119^\circ$  erhielt. Diese Substanz zeigt bei der Mischprobe mit dem Ester (XVI) keine Depression.

(6) **2,5-Dimethoxy-3-methylbenzoesäure (XXIII) und ihr Oxydationsprodukt**—(i) 2,5-Dimethoxy-3-methylbenzoesäure (XXIII): 0.1 g (XXI) wurde in gleicher Weise wie bei (3)(iv) methyliert und verseift, wobei eine kristalline Substanz erhalten wurde. Diese lieferte durch Umlösung aus Äther-Petroläther farblose Nadeln vom Schmp.  $80\sim 82^\circ$ .  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$ -Ber.: C, 61.22; H, 6.12. Gef.: C, 60.93; H, 6.15.

(ii) 2,5-Dimethoxyisophthalsäure (XXIV): 40 mg (XXIII) wurde in analoger Weise wie bei (3)(v) mit  $\text{KMnO}_4$  oxydiert und das erhaltene Reaktionsprodukt aus Äther-Petroläther und dann aus Aceton-Petroläther umgelöst, wobei sich weniger als 10 mg Nadeln vom Schmp.  $172^\circ$  ausschieden.  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_6$ -Ber.: C, 53.09; H, 4.42. Gef.: C, 52.84; H, 4.53.

### Zusammenfassung

(1) Durch Synthese der 2,5-Dioxy-6-methylbenzoesäure wurde bewiesen, dass dieselbe mit der Norpirolatinsäure nicht identisch ist.

(2) Bei Nachprüfung der 2,5-Dioxy-4-methylbenzoesäure wurde festgestellt, dass dieselbe entgegen den Angaben in der Literatur den Schmelzpunkt von  $234^\circ$  zeigt und mit der Norpirolatinsäure identisch ist.

(3) Die verschiedenen methylierten Produkte der 2,5-Dioxy-6-methylbenzoesäure, der 2,5-Dioxy-4-methylbenzoesäure sowie der 2,5-Dioxy-3-methylbenzoesäure und der aus dem Naturstoffe gewonnenen Norpirolatinsäure sowie die Oxydationsprodukte von den Dimethyläthern dieser vier Säuren wurden dargestellt und miteinander verglichen.

(4) Auf Grund obiger Versuche wurde die vorher angenommene Konstitutionsformel für das Pirolatin als 2-Oxy-5-glucosyloxy-4-(3',7'-dimethyl)-octa-2',6'-dienyltoluol berichtet.

(Eingegangen am 16. August 1954)