

HANS BROCKMANN und HELMUT VORBRÜGGEN

Synthese und Diazomethan-Abbau des Binaphthazarins

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen

(Eingegangen am 12. September 1961)

Aus 2.5.2'.5'-Tetramethoxy-biphenyl und Bernsteinsäure-anhydrid wurde Binaphthazarin synthetisiert. — In geringer Ausbeute entsteht Binaphthazarin durch Dimerisierung von Naphthazarin in Pyridin-Piperidin. — Diazomethan spaltet die Bindung zwischen den beiden Ringsystemen des Binaphthazarins und Bis- α -naphthochinons unter Bildung von Naphthindazolchinonen.

Das von *Streptomyces coelicolor* produzierte, rote Actinorhodin¹⁾, ein Binaphthazarinderivat²⁾, wird durch Diazomethan zu einem kristallisierten, gelbroten Derivat des 5.8-Dihydroxy-naphthindazolchinons-(4.9) abgebaut³⁾. Eine analoge Spaltung wurde beim Binaphthazarin (IX, X) beobachtet³⁾. Daß Diazomethan die Bindung zwischen zwei Naphthochinon-Resten lösen kann, war bisher unbekannt, und da ein derartiger Abbau überdies für die Konstitutionsaufklärung des Actinorhodins von Interesse war, haben wir ihn eingehender untersucht.

Binaphthazarin ist zum ersten Mal durch Friedel-Crafts-Kondensation aus 2.5.2'.5'-Tetramethoxy-biphenyl (VIIa) und Maleinsäure-anhydrid gewonnen worden³⁾. Da die Ausbeute dabei etwa 1% d. Th. war, haben wir uns zunächst um eine ergiebigeren Binaphthazarin-Synthese bemüht. Hierüber sowie über orientierende Versuche zum Diazomethan-Abbau des Binaphthazarins und Bis- α -naphthochinons berichten wir in dieser, über den Diazomethan-Abbau des Actinorhodins in der nächsten Mitteilung.

SYNTHESE DES BINAPHTHAZARINS

Auf einfache Weise würde man zum Binaphthazarin kommen, wenn es gelänge, Naphthazarin oder seine acetylierte bzw. methylierte Leukoverbindung (1.4.5.8-Tetraacetoxy- bzw. 1.4.5.8-Tetramethoxy-naphthalin) nach ULLMANN zu dimerisieren. Da dies am ehesten mit Jod-Derivaten möglich sein mußte, haben wir versucht, das bisher unbekannte Jod-naphthazarin (I) oder seine acetylierte bzw. methylierte Leukoverbindung (II bzw. IIa) darzustellen. Beides mißlang; weder ließ sich Bromnaphthazarin (Ia) in Aceton mit Natriumjodid in die Jodverbindung (I) überführen, noch konnten wir aus 1.4.5.8-Tetramethoxy-naphthalin mit Jod und Quecksilberoxyd IIa gewinnen. Und als auch das von uns erstmals dargestellte 1.4.5.8-Tetraacetoxy-brom-naphthalin (IIb) unter verschiedenen Bedingungen nicht in der gewünschten Weise mit aktiviertem Kupferpulver reagierte, haben wir von weiteren Versuchen in dieser Richtung Abstand genommen.

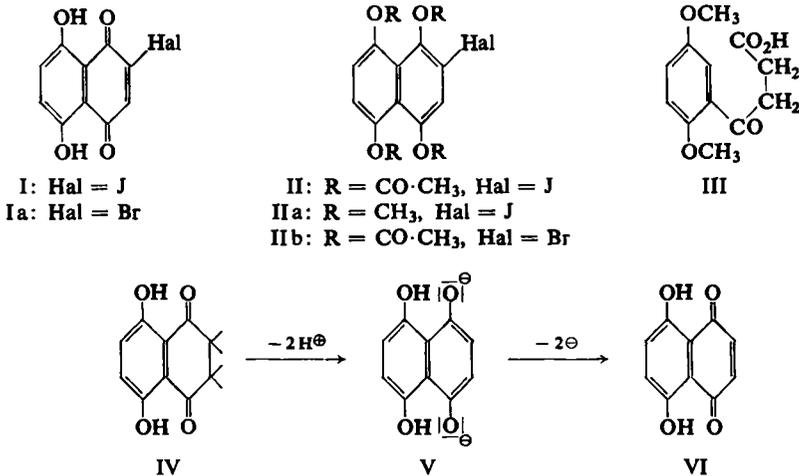
Als nächstes wurde versucht, Naphthazarin durch Dehydrierung zu dimerisieren und zwar 1) durch Erhitzen in Äthanol-Piperidin, ein Verfahren, mit dem man

1) H. BROCKMANN, H. PINI und O. v. PLOTTO, Chem. Ber. 83, 161 [1950].

2) H. BROCKMANN und V. LOESCHKE, Chem. Ber. 88, 778 [1955].

3) H. BROCKMANN und E. HIERONYMUS, Chem. Ber. 88, 1379 [1955].

Chinizarin in 75-proz. Ausbeute in Dichinizarin überführen kann⁴⁾, und 2) durch Dehydrierung in Pyridin-Piperidin, eine Methode, mit der aus Emodin-anthron das Proto-hypericin aufgebaut wurde⁵⁾. In beiden Fällen ließen sich aus dem Reaktions-



produkt chromatographisch etwa 2% d. Th. kristallisiertes Binaphthazarin abtrennen. Ergiebig ist dieses Verfahren demnach nicht⁶⁾. Es zeigt jedoch einen Weg, auf dem die *Streptomyces*-Zelle Actinorhodin aus einer Naphthazarin-Vorstufe aufbauen könnte.

Nach diesen Ergebnissen schien es noch am aussichtsreichsten, eine Verbesserung der früheren, von VIIa und Maleinsäure-anhydrid ausgehenden Synthese³⁾ zu versuchen. Nachteilig ist bei ihr, daß die Binaphthazarin-Bildung in der Aluminiumchlorid/Kochsalz-Schmelze erst bei Temperaturen (200–210°) einsetzt, bei denen Maleinsäure-anhydrid und Binaphthazarin bereits verändert werden können. Einen Ausweg aus dieser Schwierigkeit sahen wir in folgenden Maßnahmen: 1) Ersatz des Maleinsäure-anhydrids durch das beständigere Bernsteinsäure-anhydrid, 2) Kondensation von VIIa mit 2 Moll. Bernsteinsäure-anhydrid zu VIIc, was unter relativ milden Bedingungen möglich erschien, und 3) Cyclisierung von VIIc zu VIII, von dem zu erwarten war, daß es nach Enolisierung in wäßr. Alkali durch Luft zu Binaphthazarin (IX bzw. X) dehydriert werden würde.

Um zu sehen, was diese Abwandlung des alten Verfahrens leistet, haben wir sie zunächst bei der Naphthazarin-Synthese⁷⁾ ausprobiert und in erster Stufe Hydrochinon-dimethyläther mit Bernsteinsäure in 70-proz. Ausbeute zu β -[2,5-Dimethoxy-benzoyl]-propionsäure (III) kondensiert⁸⁾. Ihr Ringschluß zu IV gelang in der unter Stickstoff gehaltenen Aluminiumchlorid/Kochsalz-Schmelze bei 170–180°. Nach Luftoxydation in wäßr. Alkali (Reaktion: IV \rightarrow V \rightarrow VI) wurde aus dem Reaktionsprodukt durch Chromatographie an Kieselgel in 55-proz. Ausbeute kristallisiertes Naphthazarin gewonnen. Demgegenüber ist bei der Kon-

4) R. E. SCHMIDT, B. STEIN und C. BAMBERGER, Ber. dtsh. chem. Ges. 63, 300 [1930].

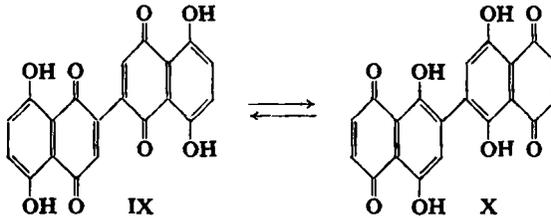
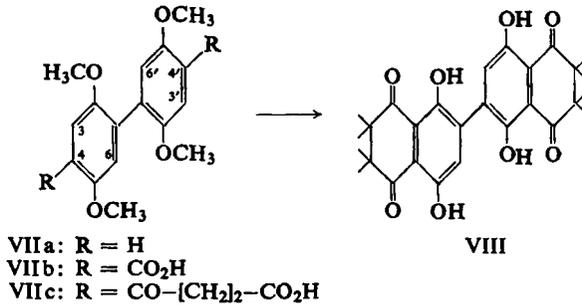
5) H. BROCKMANN und H. EGGERS, Chem. Ber. 91, 547 [1958].

6) Versuche zur Verbesserung dieser Synthese sind noch nicht abgeschlossen.

7) K. ZAHN und P. OCHWAT, Liebigs Ann. Chem. 462, 72 [1928].

8) G. A. DALAL und K. S. NARGUND, C. 1938 I, 4037.

densation von Hydrochinon mit Maleinsäure-anhydrid⁷⁾ die Naphthazarinausbeute etwa 20% d. Th.



Nach diesem ermutigenden Ergebnis wurde VIIa in Nitrobenzol/symm.-Tetrachloräthan bei 0–17° mit Bernsteinsäure-anhydrid und Aluminiumchlorid behandelt. Während etwa die Hälfte des eingesetzten VIIa kristallisiert zurückgewonnen wurde, erhielten wir in 70-proz. Ausbeute — bezogen auf umgesetztes VIIa — eine hellgelbe, kristallisierte, bei 220–223° (Zers.) schmelzende Verbindung mit den Analysenzahlen einer Dicarbonsäure der Konstitution VIIc. Demnach hatte sich VIIa mit zwei Succinylresten kondensiert.

Daß der raumbeanspruchende Bernsteinsäureanhydrid-Aluminiumchlorid-Komplex mit VIIa an C-6 und C-6' — in *o*-Stellung zu einem Phenylrest — reagiert, ist sterisch so gut wie ausgeschlossen. Als Verknüpfungsstellen kamen somit nur C-4, C-4' und C-3, C-3' in Betracht. Da Biphenyl und 4-Methoxy-biphenyl in *p*-Stellung zum Phenylrest succinyliert werden⁹⁾, darf man annehmen, daß VIIa analog reagiert und unsere Dicarbonsäure nach VIIc zu formulieren ist. Zum Beweis haben wir versucht, sie mit Hypobromit zu der noch nicht beschriebenen 2.5.2'.5'-Tetramethoxy-biphenyl-dicarbonsäure-(4.4') (VII b) abzubauen und diese nach ULLMANN aus 4-Brom-2.5-dimethoxy-benzoesäure-methylester darzustellen. Zum Ziel kamen wir dabei nicht. Zwar entstand beim Hypobromit-Abbau eine kristallisierte, bei 244–245° schmelzende Dicarbonsäure, deren Analysenzahlen auf VII b paßten; ihre Synthese dagegen mißlang, weil die genannte Bromverbindung nicht mit Kupferpulver reagierte¹⁰⁾

Um unsere nach VIIc formulierte Dicarbonsäure in VIII überzuführen, wurde sie unter den gleichen Bedingungen mit Aluminiumchlorid/Kochsalz umgesetzt wie III bei der oben beschriebenen Naphthazarin-Synthese. Das bei 170–180° entstandene

⁹⁾ Org. Reactions V, 239 [1949].

¹⁰⁾ Offenbar ist Brom in Nachbarstellung zu einer Carbomethoxygruppe reaktionsfähiger, denn 6-Brom-3.4-dimethoxy-benzoesäure-methylester ließ sich nach ULLMANN umsetzen, vgl. K. WIESNER, Z. VALENTA, A. J. MASON und F. W. STONNER, J. Amer. chem. Soc. 77, 675 [1955].

Reaktionsprodukt lieferte nach Luftyoxydation in wäbr. Alkali (Reaktion VIII→IX→X) eine Farbstoff-Fraktion, die in wäbr. Alkali Absorptionsmaxima bei 628 und 579 m μ hatte, d. h. kürzerwellig absorbierte als Binaphthazarin (644, 583 m μ), aber längerwellig als Naphthazarin (620, 570 m μ). Danach war offenbar dasjenige Naphthazarinderivat entstanden, das zu erwarten ist, wenn nur *eine* Carboxygruppe von VIIc cyclisiert.

Beide Carboxygruppen von VIIc zur Kondensation zu bringen, gelang erst bei 190–195°. Aus dem in wäbr. Alkali mit Luft dehydrierten Reaktionsprodukt ließen sich chromatographisch bis zu 8% d. Th. an kristallisiertem Binaphthazarin abtrennen. Die Ausbeute war somit viel besser als bei der ersten Synthese mit Maleinsäure-anhydrid³⁾, aber erheblich niedriger als bei der Naphthazarin-Synthese III→IV→V→VI.

Statt zunächst VIIa mit Bernsteinsäure-anhydrid unter milden Bedingungen zu VIIc zu kondensieren und dieses dann in der Aluminiumchlorid/Kochsalz-Schmelze zu VIII zu cyclisieren, kann man beide Reaktionen auch in einem Arbeitsgang durchführen, indem man VIIa und überschüssiges Bernsteinsäure-anhydrid in der Aluminiumchlorid/Kochsalz-Schmelze 10 Min. auf 210° erhitzt. Unsere Ausbeute an Binaphthazarin — bezogen auf VIIa — war dabei nur halb so groß wie bei der stufenweisen Kondensation; ein Nachteil, der dadurch aufgewogen wird, daß die Darstellung von VIIc entfällt.

Binaphthazarin kristallisiert aus Benzol in dunkelroten Nadeln, die sich ab 270° zersetzen und hartnäckig Lösungsmittel festhalten. Im Hochvak. läßt es sich bei 0.003 Torr sublimieren. Seine Löslichkeit in organischen Solvenzien ist geringer als die des Naphthazarins, seine Adsorption an Kieselgel etwas fester.

Das langwellige Absorptionsmaximum des Binaphthazarins in wäbr. Alkali ist gegenüber dem des Naphthazarins um 24 m μ nach Rot verschoben und sein ϵ -Wert 2.4 mal größer. Danach sind die beiden Ringsysteme dank der *o*-ständigen Chinonsauerstoff-Atome soweit gegeneinander verdreht, daß die Konjugationsbeziehung zwischen ihnen weitgehend (wie z. B. beim 2,2'-Diamino-biphenyl¹¹⁾) aufgehoben ist. In konz. Schwefelsäure wird die im Vergleich zum Naphthazarin längerwellige Absorption des Binaphthazarins dadurch deutlich, daß die Lösungsfarbe blau, die des Naphthazarins dagegen violett ist.

Das kristallisierte, gelbe Acetat des Binaphthazarins³⁾, dessen Analyse noch nachzuholen war, enthält erwartungsgemäß vier Acetylreste.

Wie alle unsymmetrisch substituierten Naphthazarinderivate wird auch Binaphthazarin in Lösung zwei Tautomere bilden¹²⁾, die nach IX und X zu formulieren sind. Welches im Gleichgewicht überwiegt, hängt davon ab, in welcher Richtung sich das Redoxpotential der chinoiden Naphthazarinhälfte ändert, wenn sie mit einem Naphthazarinrest verknüpft wird. Macht diese Substitution das Redoxpotential positiver, so dehydriert der chinoide Molekülteil den hydrochinoiden und im Gleichgewicht überwiegt X mehr oder weniger. Macht die Substitution das Redoxpotential dagegen negativer, so enthält die Lösung vorwiegend IX.

¹¹⁾ R. N. JONES, J. Amer. chem. Soc. 67, 2127 [1945].

¹²⁾ Vorausgesetzt, daß nicht der chelierte Hydroxylwasserstoff symmetrisch zwischen dem Hydroxyl- und Carbonylsauerstoff steht, was nach neuesten Messungen von H. Musso und I. SIEGER, Chem. Ber. 93, 796 [1960], auszuschließen ist.

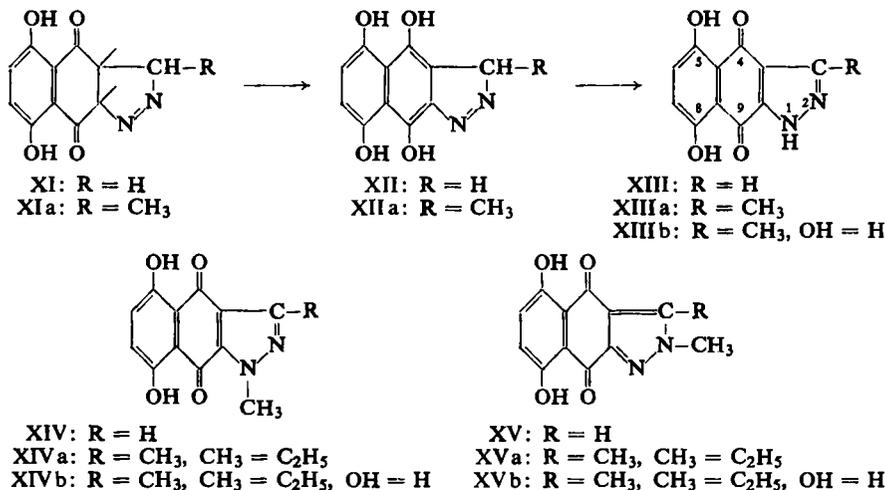
Ob ein Naphthazarin-Rest im eben genannten Sinn positivierend oder negativierend wirkt, läßt sich z. Zt. nur durch Analogieschluß beantworten. Verknüpft man den chinoiden Ring des α -Naphthochinons mit einem Phenylrest, so wird sein Redoxpotential um 32 mV negativer¹³⁾. Wie sich die Einführung eines α -Naphthochinonrestes auswirkt, war dagegen noch nicht bekannt.

Messungen in Dioxan/Trifluoressigsäure (3 : 2) haben gezeigt¹⁴⁾, daß in diesem Lösungsmittel das Redoxpotential des Bis- α -naphthochinons um 40 mV negativer ist als das des α -Naphthochinons. Ein Naphthochinonrest negativiert somit hier das Redoxpotential nicht viel stärker als ein Phenylrest (in Alkohol). Nimmt man an, daß der Naphthazarinrest einen ähnlichen Effekt hat, so liegt Binaphthazarin in Lösung überwiegend als IX vor, und beim Auskristallisieren wird sich (falls nicht X viel schwerer löslich ist als IX) reines IX ausscheiden.

DIAZOMETHAN-ABBAU DES BINAPHTHAZARINS

Die früheren Versuche über die Einwirkung von Diazomethan auf Binaphthazarin sind seinerzeit mit sehr wenig Substanz durchgeführt worden³⁾. Sie lieferten ein kristallisiertes, gelbrotes Abbauprodukt, das im R_F -Wert und Absorptionsspektrum mit 5.8-Dihydroxy-naphthindazolchinon-(4.9) (XIII) übereinstimmte.

Wir haben inzwischen in Modellversuchen die Umsetzung von Diazomethan mit Naphthazarin untersucht, über die nur wenig bekannt war. Überschüssiges Diazomethan lieferte in ätherischer Lösung nach 12stdg. Einwirkung in 71-proz. Ausbeute das schon bekannte, gelbrote Naphthindazolchinon-Derivat vom Schmp. 216–217°, dem man die Konstitution XIV zugeschrieben hat¹⁵⁾, ohne XV ausschließen zu können. Ließ man dagegen nur 1.1 Moll.



Diazomethan auf Naphthazarin einwirken, so entstand in kurzer Zeit in 84-proz. Ausbeute das 5.8-Dihydroxy-naphthindazolchinon-(4.9) (XIII). Das zunächst gebildete Addukt XI wird durch Luft, wahrscheinlich über XII schnell zu XIII dehydriert. XIII unterscheidet sich von seinem *N*-Methylderivat XIV bzw. XV dadurch, daß es, ohne zu schmelzen, ab 250° sublimiert, schwerer löslich ist und an Kieselgel fester adsorbiert wird. Durch Adsorption

¹³⁾ L. F. FIESER und M. FIESER, *Organic Chemistry* 1956, 712.

¹⁴⁾ K. J. VAN DER MERVE, *Dissertat.* Univ. Göttingen 1961.

¹⁵⁾ K. MÜLLER, *Dissertat.* Univ. Göttingen 1938.

an Kieselgel oder Ring-Papierchromatographie (Tetralin/Eisessig/Wasser, 10 : 10 : 1) können beide Verbindungen getrennt werden, wobei XIII den kleineren R_F -Wert hat. Mit dem zweiten Verfahren haben wir die Einwirkung von Diazomethan auf Naphthazarin verfolgt. Dabei wurde alles Naphthazarin zunächst schnell in XI bzw. XIII verwandelt und XIII dann langsamer zu XIV bzw. XV methyliert.

Diazoäthan reagiert mit Naphthazarin analog wie Diazomethan; mit 1.1 Moll. entsteht über XIa und XIIa das 5.8-Dihydroxy-3-methyl-naphthindazolchinon-(4.9) (XIIIa) und mit überschüssigem Diazoäthan das *N*-Äthyl-5.8-dihydroxy-3-methyl-naphthindazolchinon-(4.9) (XIVa oder XVa), die beide ebenso wie die entsprechenden Derivate XIIIb und XIVb bzw. XVb des α -Naphthochinons noch nicht beschrieben waren.

Für den Diazomethan-Abbau des Binaphthazarins verwendeten wir dieses wie bei den früheren Versuchen in Form des besser löslichen Tetraacetates. Nach zweistdg. Einwirkung von überschüssigem Diazomethan wurde das Reaktionsprodukt, das im Papierchromatogramm neben mehreren gelbrotten Zonen auch farblose, nur durch ihre Fluoreszenz erkennbare zeigte, mit wäbr. Alkali von seinen Acetylgruppen befreit und aus Chloroform an Kieselgel chromatographiert.

Dabei konnten zwei kristallisierte, gelbrote Verbindungen isoliert werden. Die eine fiel nach Hochvak.-Sublimation in 11-proz. Ausb. an und wurde durch R_F -Wert, IR- und Absorptionsspektrum als XIII identifiziert. Die andere, deren Ausbeute 14% d. Th. betrug, gab sich durch Misch-Schmp., IR- und Absorptionsspektrum, sowie R_F -Werte als XIV bzw. XV zu erkennen. Damit war endgültig bewiesen, daß Diazomethan die Bindung zwischen den beiden Ringsystemen des Binaphthazarins lösen kann. Das gleiche gilt für Bis- α -naphthochinon. 1.5stdg. Einwirkung von überschüssigem Diazomethan lieferte ein Reaktionsprodukt, aus dem sich in 22-proz. Ausbeute reines, durch IR-Spektrum identifiziertes Naphthindazolchinon-(4.9) (XIII, OH = H) abtrennen ließ.

Die relativ niedrige Ausbeute an Naphthindazolchinonen und die Vielzahl der chromatographisch nachweisbaren Reaktionsprodukte zeigt, daß der Diazomethan-Abbau des Binaphthazarins und Bis- α -naphthochinons von verschiedenen anderen Reaktionen begleitet ist. Wie man sie zugunsten des Abbaus zurückdrängen und diesen für die Konstitutionsaufklärung des Actinorhodins nutzbar machen kann, und nach welchem Reaktionsmechanismus der Abbau vor sich gehen könnte, soll in der nächsten Mitteilung erörtert werden.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

2-Brom-1.4.5.8-tetraacetoxy-naphthalin (IIb): 1.35 g *Bromnaphthazarin* (Ia)¹⁶⁾ wurde mit 30 ccm *Acetanhydrid*, 4 g Zinn(II)-chlorid \cdot 2 H₂O und einem Tröpfchen Perchlorsäure 20 Min. auf 60° erhitzt. Die gelbrote Reaktionsmischung verwahrte man vier Tage bei 20°, filtrierte sie dann in 600 ccm Eiswasser, wusch das Abfiltrierte zweimal mit wenig Eisessig und gab das Filtrat zum Eiswasser. Nach Hydrolyse des Acetanhydrids wurde das ausgefallene Rohprodukt abgesaugt, getrocknet (2.1 g) und zweimal unter Zusatz von Aktivkohle aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 1.4 g farblose Kristalle vom Schmp. 230°.

C₁₈H₁₅BrO₈ (439.2) Ber. C 49.20 H 3.44 4 CH₃CO 38.3 Gef. *) C 49.68 H 3.50 CH₃CO 39.0

*) Bei 160–170° i. Hochvak. sublimiert.

16) A. S. WHEELER und V. C. EDWARDS, J. Amer. chem. Soc. 39, 2460 [1917].

Binaphthazarin aus Naphthazarin (VI): Eine Lösung von 500 mg chromatographisch gereinigtem VI in 10 ccm Pyridin/Piperidin (9 : 1), die in verschlossenem Kölbchen unter gelegentlichem Schütteln 8 Stdn. bei 20° gehalten und dabei dunkelbraun geworden war, gab man in 20 ccm *n* NaOH, schüttelte einige Min. an der Luft und goß die nun tiefblaue Lösung in 100 ccm 6-proz. Salzsäure.

Das ausgefallene, rote, getrocknete Produkt (490 mg) extrahierte man im Kreisprozeß 8 Stdn. mit heißem Benzol, wobei der tiefrote Auszug stündlich durch frisches Benzol ersetzt wurde, gab die vereinigten Benzolauszüge auf eine Säule (4.8 × 45 cm) aus saurem Kieselgel und wusch mit Benzol nach. Der zuerst durchlaufende rote Farbstoff zeigte die Absorptionsbanden des Naphthazarins, ein später folgender die des Binaphthazarins. Einengen dieser Binaphthazarin-Fraktion lieferte einen dunkelroten, z. T. kristallisierten Niederschlag (30 mg) mit den Absorptionsbanden des *Binaphthazarins* (gemessen in Benzol, *n* NaOH und H₂SO₄).

Dieses Rohprodukt erwärmte man 30 Min. mit 2.5 ccm Acetanhydrid (ein Tröpfchen Perchlorsäure enthaltend) auf 60–70°, goß die gelb gewordene Lösung auf Eis und chromatographierte das ausgefallene Acetat aus Chloroform an einer Säule (2.5 × 40 cm) aus saurem Kieselgel. Dabei blieben drei gelbe Zonen (deren Inhaltstoff in *n* NaOH nicht die Absorptionsbanden des Binaphthazarins zeigte) am oberen Rand der Säule, während eine gelbe Zone ins Filtrat wanderte. Die aus dem eingeeengten Eluat nach Zugabe von Cyclohexan ausfallenden gelben Nadelchen (18 mg) wurden durch *R_F*-Wert, IR- und Absorptionsspektrum als *Binaphthazarin-tetraacetat* identifiziert.

Naphthazarin (VI) aus β-[2.5-Dimethoxy-benzoyl]-propionsäure (III): In eine unter reinem Stickstoff gehaltene Schmelze von 10 g Aluminiumchlorid und 1.5 g Kochsalz gab man innerhalb 15 Min. teilweise unter kräftigem Rühren 1 g β-[2.5-Dimethoxy-benzoyl]-propionsäure (III) und erhitze noch 15 Min. auf 190°.

Den feingepulverten Schmelzkuchen aus zwei derartigen Ansätzen übergoß man mit eiskalter 20-proz. Salzsäure, erwärmte 2 Stdn. auf dem Wasserbad, löste den roten, abfiltrierten Niederschlag in 2 *n* NaOH und leitete Luft durch die Lösung, bis sie rein blau geworden war. Dann wurde angesäuert und der ausgefallene, getrocknete Rohfarbstoff erschöpfend mit heißem Benzol extrahiert.

Den roten Benzolauszug gab man auf eine Säule aus saurem Kieselgel (3.7 × 30 cm) und wusch mit Benzol nach, wobei eine violettrote Zone am Kieselgel verblieb. Beim Einengen des Benzoleluates kristallisierte VI (804 mg) in glänzenden Nadelchen aus.

Verbesserte Darstellung von Jod-hydrochinon-dimethyläther: Zu einer auf 60° erwärmten Lösung von 250 g *Hydrochinon-dimethyläther* in 350 ccm Benzol gab man in einem mit Einfüllstutzen, Rühr- und Destillationsaufsatz versehenen Kolben in 15 Anteilen insgesamt 475 g *Jod* und 360 g gelbes Quecksilberoxyd. Nach jeder Zugabe wurde 20 Min. gerührt, das Benzol anschließend zum Sieden erhitzt und das entstandene Wasser abdestilliert. Nach Entfärbung wurde jedesmal auf 60° abgekühlt und erneut *Jod* und Quecksilberoxyd eingetragen.

Als alles umgesetzt war, saugte man die farblose Benzollösung ab, filtrierte sie, um Reste von Quecksilberverbindungen zu entfernen, durch eine kleine Säule aus Aluminiumoxyd oder aktiviertem Kupferpulver, verdampfte das Lösungsmittel i. Vak. und destillierte den Rückstand bei 3–4 Torr. Als Hauptfraktion (Sdp. 118–120°) erhielt man 350 g *Jod-hydrochinon-dimethyläther*. Fraktionierung des Vorlaufes lieferte weitere 11 g der gleichen Verbindung.

*2.5.2'.5'-Tetramethoxy-biphenyl (VIIa)*¹⁷⁾ wurde aus *Jod-hydrochinon-dimethyläther* mit aktiviertem¹⁸⁾ Kupferpulver erhalten. Ausb. 80–90% d. Th.

¹⁷⁾ F. ULLMANN, Liebigs Ann. Chem. 332, 68 [1904].

¹⁸⁾ R. ADAMS und E. C. KLEIDERER, J. Amer. chem. Soc. 55, 4219 [1933].

2.5.2'.5'-Tetramethoxy-4.4'-bis-[\beta-carboxy-propionyl]-biphenyl (VIIc): Zu einer mit Eis-Kochsalz gekühlten Lösung von 27.4 g (0.1 Mol) *VIIa* und 40 g (0.4 Mol) *Bernsteinsäureanhydrid* in einer Mischung aus 280 ccm Nitrobenzol und 40 ccm Tetrachloräthan (beide frisch destilliert) gab man unter Feuchtigkeitsausschluß und kräftigem Rühren teilweise innerhalb 1 Stde. 120 g feingepulvertes Aluminiumchlorid, wobei die Temperatur der Lösung unter 4° blieb. Nachdem noch 2 Stdn. bei 0° und 4 Stdn. bei 17° gerührt worden war, goß man die Mischung auf 600 g Eis, dem 80 ccm konz. Salzsäure zugesetzt waren, und entfernte das Tetrachloräthan und Nitrobenzol durch Wasserdampfdestillation.

Das aus der Lösung ausgefallene Produkt extrahierte man auf siedendem Wasserbad zweimal mit insgesamt 300 ccm 10-proz. wäbr. Natriumcarbonat, wobei 14.7 g ungelöst blieben. Aus einer heiß gesättigten, mit Kohlepulver aufgekochten Äthanollösung dieses Rückstandes erhielt man 12.9 g krist. *VIIa* vom Schmp. 104°.

Den dunkelbraunen, durch Aufkochen mit Kohle nur wenig aufzuhellenden, sodaalkalischen Auszug säuerte man mit Salzsäure an, erhitze einige Stdn. auf dem Wasserbad und erhielt nach Absaugen 25.3 g eines grauen Produktes. Aus seiner heißen, mit Kohle entfärbten Lösung fielen beim Erkalten 13.3 g *VIIc* in blaßgelben, bei 220–223° (Zers.) schmelzenden Nadeln aus. Einengen der Mutterlauge lieferte weitere 1.2 g *VIIc*.

Das beim Verdampfen der Mutterlauge hinterbliebene Öl nahm man in 100 ccm Aceton auf und versetzte die Lösung während 1 Stde. teilweise mit insgesamt 15 ccm Dimethylsulfat und 75 ccm 30-proz. wäbr. Kaliumhydroxyd. Nachdem das Aceton i. Vak. verdampft war, verdünnte man mit 100 ccm Wasser, erhitze 30 Min. zum Sieden, entfärbte mit Kohle und säuerte die filtrierte Lösung mit 2*n* H₂SO₄ an. Umkristallisieren des ausgefallenen Niederschlags aus Äthanol lieferte 4.4 g *VIIc*.

C₂₄H₂₆O₁₀ (474.5) Ber. C 60.75 H 5.52 O 33.72 4 OCH₃ 26.2 Äquiv.-Gew. 237.2
Gef.*) C 60.80 H 5.60 O 32.80 OCH₃ 25.6 Äquiv.-Gew. 235.0**)

*) 6 Stdn. i. Hochvak. bei 120° getrocknet.

**) In Dimethylformamid/Wasser (1:1) potentiometrisch (Glaselektrode) mit 0.1*n* NaOH titriert.

2.5.2'.5'-Tetramethoxy-4.4'-bis-[\beta-carbomethoxy-propionyl]-biphenyl: Eine Lösung von 200 mg *VIIc* in 80 ccm Dioxan wurde nach Zugabe von überschüssigem äther. *Diazomethan* 6 Tage unter Lichtabschluß bei 20° aufbewahrt. Nach Zugabe von wenig Eisessig verdampfte man i. Vak. und kristallisierte den Rückstand zweimal aus Methanol um. Ausb. 165 mg gelbliche Nadeln vom Schmp. 150°.

C₂₆H₃₀O₁₀ (502.5) Ber. C 62.14 H 6.02 Gef. C 62.29 H 5.83

Abbau von 2.5.2'.5'-Tetramethoxy-4.4'-bis-[\beta-carboxy-propionyl]-biphenyl (VIIc) zu 2.5.2'.5'-Tetramethoxy-biphenyl-dicarbonsäure-(4.4') (VIIb): Eine Lösung von 474 mg *VIIc* in 30 ccm 5-proz. wäbr. NaOH versetzte man bei 10° mit 0.50 ccm Brom und verwarhte sie 16 Stdn. bei 10°. Dann entfärbte man die gelbliche Lösung mit wenig Natriumhydrogensulfit, säuerte an und erhitze nach Zusatz von etwas Äthanol 3 Stdn. auf dem Wasserbad. Die ausgefallene Säure (306 mg) bildete nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser feine, farblose Nadeln vom Schmp. 244–246°.

C₁₈H₁₈O₈ (362.3) Ber. C 59.66 H 5.01 Gef. C 59.27 H 5.12

Binaphthazarin aus 2.5.2'.5'-Tetramethoxy-4.4'-bis-[\beta-carboxy-propionyl]-biphenyl (VIIc): In drei Ansätzen wurden jeweils 0.7 g *VIIc* unter Rühren innerhalb von 10 Min. in eine auf 185–190° erwärmte Schmelze von 20 g Aluminiumchlorid und 4 g Natriumchlorid eingetragen, worauf man noch 20 Min. auf 190–193° erhitze. Während des Versuches strömte trockener Stickstoff durch das Reaktionsgefäß. Aufgearbeitet wurde, wie oben bei der Naphth-

azarin-Synthese beschrieben. Das dabei angefallene, getrocknete und feingepulverte Rohprodukt (1.35 g) extrahierte man 24 Stdn. heiß im Kreisprozeß mit 2 l Benzol.

Den tiefroten Benzolauszug filtrierte man durch eine Säule (4.8 × 30 cm) von saurem Kieselgel und wusch mit 2 l Benzol das schnell durch die Säule wandernde Binaphthazarin ins Filtrat. Beim Einengen des Benzoleluates kristallisierte das *Binaphthazarin* in feinen, roten Nadeln aus. Ausb. 100 mg.



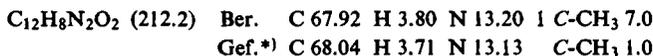
*) Sublimiert i. Hochvak. bei 220°.

Binaphthazarin-tetraacetat: Die Suspension von 40 mg *Binaphthazarin* in 2 ccm *Acetanhydrid* erwärmte man mit einem Tröpfchen Perchlorsäure einige Min. auf 40–45°, bis alles mit gelber Farbe gelöst war. Die abgekühlte Lösung, aus der sich bereits gelbe Kristalle abgeschieden hatten, goß man auf Eis. Das ausgefallene, getrocknete Rohprodukt (55 mg) kristallisierte aus Benzol/Cyclohexan in gelben Nadeln vom Schmp. 221–226°, die bei Chromatographie aus Chloroform an saurem Kieselgel eine scharf abgegrenzte, einheitliche Zone bildeten.



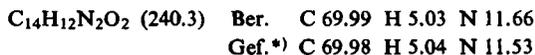
*) 6 Stdn. bei 130° i. Hochvak. getrocknet.

3-Methyl-naphthindazolchinon-(4.9) (XIIIb): Zu einer Lösung von 250 mg α -Naphthochinon in 100 ccm Äther gab man die für 1.1 Moll. berechnete Menge eiskaltes, äther. *Diazoäthan* und säuerte nach 10 Min. mit Eisessig-Salzsäure an, wobei ein farbloser Niederschlag ausfiel. Nach 3stdg. Aufbewahren bei 0° wurde das Ausgefallene (173 mg) abfiltriert, die Ätherlösung mit Benzol verdünnt und zweimal mit wenig 2*n* NaOH ausgeschüttelt. Aus dem Alkaliauszug erhielt man beim Ansäuern 79 mg *XIIIb*. Feine, farblose Nadeln aus Äthanol, die ab 260° sublimierten, ohne zu schmelzen.



*) 7 Stdn. i. Hochvak. bei 70° getrocknet.

N-Äthyl-3-methyl-naphthindazolchinon-(4.9) (XIVb): Zu einer Lösung von 250 mg α -Naphthochinon in 100 ccm Äther gab man überschüss. äther. *Diazoäthan*, verwarhte sie 3 Stdn. bei 20°, säuerte mit wenig Eisessig an und engte ein. Nach Zugabe von wenig Methanol kristallisierte *XIVb* in farblosen Nadeln vom Schmp. 124° aus. Ausb. 173 mg.



*) 3 Stdn. bei 70° i. Hochvak. getrocknet.

5.8-Dihydroxy-naphthindazolchinon-(4.9) (XIII): Zu einer Lösung von 1 mMol *Naphthazarin* in 150 ccm Äther gab man 1.1 mMol äther. *Diazomethan* und nach 25 Min., als die Lösung gelb geworden war und das Spektrum von XIII zeigte, einige Tropfen konz. Salzsäure und Essigsäure. Das als gelbroter Niederschlag allmählich ausgefallene XIII (170 mg) bildete im Ring-Papierchromatogramm (Tetrafin/Eisessig/Wasser, 10 : 10 : 1) nur eine Zone und kristallisierte aus Anisol in gelben Nadelchen, die, ohne zu schmelzen, ab 250° sublimierten.

Das äther. Filtrat von XIII verdampfte man i. Vak. und chromatographierte den Rückstand aus Chloroform an Kieselgel. Aus der am schnellsten wandernden, roten Zone wurden 10 mg *Naphthazarin*, aus der im oberen Teil der Säule verbliebenen gelbroten Zone 14 mg reines XIII isoliert.



N-Methyl-5.8-dihydroxy-naphthindazolchinon-(4.9) (XIV bzw. XV): Zu 1 mMol *Naphthazarin* in 150 ccm Äther gab man 7 mMol äther. *Diazomethan*, worauf sich die rote Farbe der Lösung zunächst vertiefte und dann innerhalb kurzer Zeit nach Gelb umschlug. Nach 19 Stdn. verdampfte man zur Trockene und chromatographierte den Rückstand aus Chloroform an Kieselgel, wobei sich mehrere Zonen bildeten. Aus der am schnellsten wandernden gelbroten Hauptzone wurden 71% d. Th. chromatographisch einheitliches XIV bzw. XV isoliert, das aus Chloroform oder Benzol in weinroten Nadeln vom Schmp. 216–217° kristallisierte.

$C_{12}H_8N_2O_4$ (244.2) Ber. C 59.02 H 3.30 N 11.47 1 *N*-CH₃ 6.1

Gef. C 59.12 H 3.18 N 11.38 *N*-CH₃ 5.0

5.8-Dihydroxy-3-methyl-naphthindazolchinon-(4.9) (XIIIa): Zu einer Lösung von 250 mg *Naphthazarin* in 400 ccm Äther gab man die für 1.1 Moll. berechnete Menge äther. *Diazoäthan*, säuerte nach 10 Min. mit Eisessig-Salzsäure an und kristallisierte das ausgefallene XIIIa (164 mg) aus Eisessig um. Gelbrote Nadeln, die ab 270° unzersetzt sublimierten und im Ring-Papierchromatogramm in Tetralin/Eisessig/Wasser (10 : 10 : 1) eine einheitliche Zone bildeten.

$C_{12}H_8N_2O_4$ (244.2) Ber. C 59.02 H 3.30 N 11.47 1 *C*-CH₃ 6.1

Gef. C 58.93 H 3.31 N 11.41 *C*-CH₃ 6.4

*) 7 Stdn. i. Hochvak. bei 70° getrocknet.

N-Äthyl-5.8-dihydroxy-3-methyl-naphthindazolchinon-(4.9) (XIVa bzw. XVa): Eine Lösung von 250 mg *Naphthazarin* in 300 ccm Äther versetzte man mit überschüss. äther. *Diazoäthan*, säuerte nach 30 Min. mit Eisessig-Salzsäure an, verdampfte i. Vak. und chromatographierte den Rückstand aus Chloroform an saurem Kieselgel. Beim Nachwaschen mit Chloroform lief eine gelbrote Zone ins Filtrat, deren Inhaltstoff im Ring-Papierchromatogramm (Tetralin/Eisessig/Wasser, 10 : 10 : 1) eine einheitliche Zone bildete und beim Einengen des Eluats in gelbroten Nadeln vom Schmp. 194° kristallisierte. Ausb. 185 mg.

$C_{14}H_{12}N_2O_4$ (272.3) Ber. C 61.76 H 4.44 N 10.29

Gef. *) C 61.50 H 4.43 N 10.32

*) Aus Benzol umkristallisiert und 7 Stdn. bei 70° i. Hochvak. getrocknet.

Diazomethan-Abbau von Bis- α -naphthochinon: Eine Lösung von 200 mg Bis- α -naphthochinon¹⁹⁾ in 85 ccm Dioxan wurde mit überschüss. äther. *Diazomethan* versetzt, nach 90 Min. mit Eisessig-Salzsäure angesäuert und i. Vak. eingedampft. Den Rückstand verrieb man mit wenig Methanol, saugte das Ungelöste ab, nahm es in 200 ccm Chloroform auf und schüttelte die Lösung mit 50 ccm 2*n* NaOH aus. Das beim Ansäuern der alkalischen Phase ausgefallene Produkt (64 mg) wurde bei 180° i. Hochvak. sublimiert; es stimmte dann im IR-Spektrum mit authent. *Naphthindazolchinon-(4.9)* (XIII, OH = H) überein.

Diazomethan-Abbau von Binaphthazarin-tetraacetat: Eine Lösung von 25 mg krist. Tetraacetat in 5 ccm Dioxan wurde mit einem großen Überschuss an äther. *Diazomethan* versetzt, nach 2 Stdn. mit wenig Eisessig angesäuert und i. Vak. verdampft. Den Rückstand schüttelte man mit 20 ccm 2*n* NaOH, extrahierte die violette, alkalische Lösung zweimal mit Chloroform, säuerte die alkalische Phase an und extrahierte sie dreimal mit 50 ccm Chloroform.

Als die Chloroformlösung durch eine Säule (3 × 30 cm) aus saurem Kieselgel filtriert wurde, bildeten sich beim Nachwaschen mit Chloroform zwei gelbrote Zonen (zwischen denen zwei schmale gelbe Zonen lagen, die nur sehr geringe Substanzmengen enthielten). Der Inhaltstoff der unteren Zone lieferte i. Hochvak. bei 140° ein krist. Sublimat (5 mg), das durch *R_F*-Wert, Misch-Schmp. und IR-Spektrum als *N-Methyl-5.8-dihydroxy-naphthindazolchinon-(4.9)* (XIV oder XV) identifiziert wurde. Der Inhaltstoff der oberen Zone gab bei 180° i. Hochvak. ein krist. Sublimat (3.6 mg), das im *R_F*-Wert und IR-Spektrum mit *5.8-Dihydroxy-naphthindazolchinon-(4.9)* (XIII) übereinstimmte.

¹⁹⁾ R. PUMMERER, A. PFAFF, G. RIEGELBAUER und E. ROSENHAUER, Ber. dtsh. chem. Ges. 72, 1627 [1939].