

Darstellung von Derivaten des Trimethoxybenzols

Von

F. Dallacker, Edith Meunier, J. Limpens und Maria Lipp

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Aachen

(Eingegangen am 12. September 1960)

Es wird die Darstellung von 6,7,8-Trimethoxy-3-amino-chinazolon-(4) durch Umsetzung der 2-Acylamino-3,4,5-trimethoxybenzoesäureester mit Hydrazinhydrat beschrieben.

Außerdem berichten wir über die Halomethylierungsprodukte des Trimethoxybenzols und deren Verwendung zur Synthese neuer Verbindungen.

A. Derivate der 3,4,5-Trimethoxy-benzoesäure

Zur Darstellung von 3,4,5-Trimethoxyphenyl-verbindungen gingen wir von der Gallussäure oder ihrem Decarboxylierungsprodukt, dem Pyrogallol, aus. Die Methylierung gelingt mit Dimethylsulfat in alkalischer Lösung. Es entstehen dabei Trimethoxybenzol¹ und je nach der angewandten Menge Dimethylsulfat Trimethoxy-benzoesäure² oder ihr Methylester³. J. Koo⁴ konnte durch Methylierung in Stickstoffatmosphäre die Ausbeute verbessern. Pyrogallol⁵ und Gallussäuremethylester⁶ lassen sich außerdem mit Methyljodid und durch wiederholtes Behandeln mit Diazomethan⁷ veräthern. Durch Einwirkung von HNO₃ ($d = 1,42$) bei -5° auf Trimethoxy-benzoesäuremethylester (Ia) in Acetanhydrid er-

¹ F. Ullmann, Ann. Chem. **327**, 116 (1903); E. Chapman, A. G. Perkin und R. Robinson, J. Chem. Soc. [London] **130**, 3028 (1927); M. Kohn und S. Grün, Mh. Chem. **46**, 80 (1925).

² C. Graebe und E. Martz, Ann. Chem. **340**, 219 (1905); A. G. Perkin und G. Weizmann, J. Chem. Soc. [London] **89**, 1655 (1905); F. Mauthner, Org. Syntheses Coll. Vol. I, 537.

³ E. Späth, Mh. Chem. **40**, 140 (1919).

⁴ J. Koo, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 720 (1953).

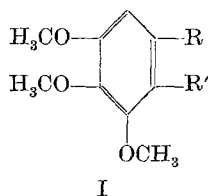
⁵ W. Will, Ber. dtsch. chem. Ges. **21**, 607 (1888).

⁶ W. Will, ebenda **21**, 2022 (1888).; A. M. Hamburg, Mh. Chem. **19**, 595 (1898); D. P. N. Satchell, J. Chem. Soc. [London] **1959**, 463.

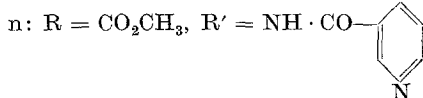
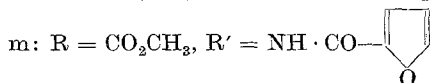
⁷ J. Herzog und J. Pollak, Mh. Chem. **25**, 511 (1904).

hielten wir den 2-Nitro-benzoesäuremethylester⁸ Ib. Die Reduktion zur Aminoverbindung Ic kann mit Sn und HCl erfolgen⁹, sie läßt sich aber in besserer Ausbeute mit Wasserstoff und *Raney*-Ni in Eisessig bewerkstelligen¹⁰. Beim Versuch, die Reduktion mit *Raney*-Ni in Eisessig/Isopropylalkohol (1:2) durchzuführen, fand in geringem Maße eine Umesterung statt. Es ließ sich neben dem Aminotrimethoxy-benzoesäureester Ic auch der Isopropylester Id isolieren¹¹.

Den Aminoester Ic kann man durch Aufnahme in Äther und Einleiten von HCl als Hydrochlorid reinigen oder durch Vakuumdestillation in reiner Form erhalten. Die Einwirkung von 100proz. Hydrazinhydrat führt zum Hydrazid Ie, das beim Erhitzen mit *Raney*-Ni in Isopropylalkohol unter Ammoniakabspaltung des Amid If ergibt. Auch die Acylierung des 2-Amino-3,4,5-trimethoxy-benzoesäuremethylesters (Ic) mit Säureanhydriden und Acylhalogeniden in Gegenwart halogenwasserstoffbindender Mittel, wie Pyridin oder N-Methyl-morpholin, läßt sich in guten Ausbeuten verwirklichen.



- Ia: R = CO₂CH₃, R' = H
 b: R = CO₂CH₃, R' = NO₂
 c: R = CO₂CH₃, R' = NH₂
 d: R = CO₂CH(CH₃)₂, R' = NH₂
 e: R = CO · NH · NH₂, R' = NH₂
 f: R = CO · NH₂, R' = NH₂
 g: R = CO₂CH₃, R' = NH · CO · CH₃
 h: R = CO₂CH₃, R' = NH · CO · CF₃
 i: R = CO₂CH₃, R' = NH · CO · C₆H₅
 j: R = CO₂CO₂, R' = NH · CO · C₆H₄ · Cl (p)
 k: R = CO₂CH₃, R' = NH · CO · CH₂ · C₆H₅
 l: R = CO₂CH₃, R' = NH · CO · (CH₂)₃ · C₆H₅



B. 3-Amino-6,7,8-trimethoxy-chinazolone-(4)

Durch Erhitzen der Acylaminoester Ig—n mit einem 10fachen Überschuß an 100proz. Hydrazinhydrat wurden die entsprechenden Amino-chinazolone IIa—g erhalten¹². Nur im Falle des Trifluoracetaminoesters Ih konnten wir statt des Amino-chinazolons nur das Hydrazid Ie isolieren.

⁸ C. J. Overmeyer, J. Amer. Chem. Soc. **49**, 503 (1927); M. T. Bogert und E. Plaut, ebenda **37**, 2727 (1915).

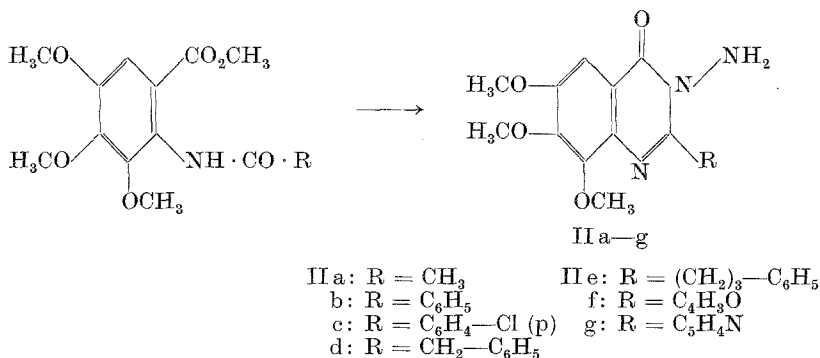
⁹ A. M. Hamburg, Mh. Chem. **19**, 600 (1898).

¹⁰ K. Bernauer und O. Th. Schmidt, Ann. Chem. **591**, 153 (1955).

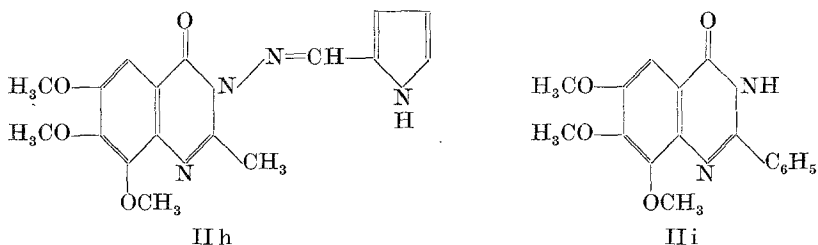
¹¹ H. Heneka in: Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl) **8**, 527, Thieme, Stuttgart 1952.

¹² F. Dallacker, Mh. Chem. **90**, 846 (1959).

Die N-ständige primäre Aminogruppe läßt sich ohne Chinazonring-aufspaltung mit heterocyclischen Aldehyden, wie z. B. Pyrrolaldehyd, zu



II h kondensieren. Auch hier führt die Behandlung des Aminochinazolons II b mit *Raney*-Ni in Isopropylalkohol zur Ammoniakabspaltung und zur Bildung des Chinazolons II i.



C. 3,4,5-Trimethoxy-phthalylalkohol

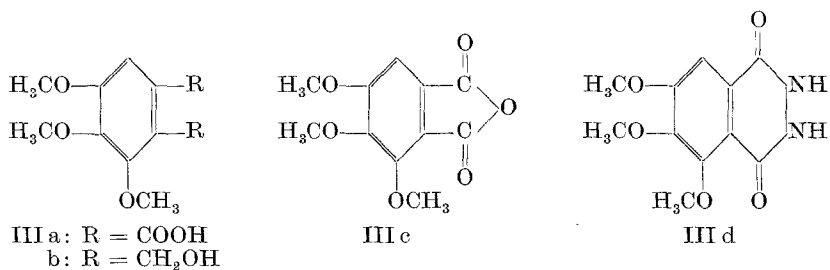
Als Ausgangsverbindung zur Darstellung des 3,4,5-Trimethoxy-phthalalkohols benutzten wir die Trimethoxy-o-phthalsäure. Zu ihrer Synthese boten sich mehrere Methoden¹³ an, die auf einer von *P. Fritsch* gefundenen Reaktion beruhen¹⁴. Trimethoxybenzoesäure wird mit Chloralhydrat unter Verwendung von konz. H₂SO₄ kondensiert. Das erhaltene Trimethoxy-trichlormethyl-phthalid läßt sich durch Einwirkung von Natronlauge in die Trimethoxyphthalid-carbonsäure überführen, die nach Decarboxylierung und Oxydation mit Permanganat die Trimethoxy-o-phthalsäure ergibt. *K. Feist* und *G. L. Dschu*¹⁵ erhielten diese Säure durch Umsetzung der *Grignard*-verbindung des 2-Brom-trimethoxybenzoesäureesters mit CO₂ nach Ansäuern und schließlich gelang es *K. Friederich*

¹³ *G. Bargellini* und *O. Molina*, Chem. Zbl. **1912** II, 1114; *R. L. Alimchandani* und *A. N. Meldrum*, J. Chem. Soc. [London] **117** II, 964 (1920); *J. Herzig*, Ann. Chem. **421**, 283 (1921).

¹⁴ *P. Fritsch*, ebenda **296**, 344 (1894).

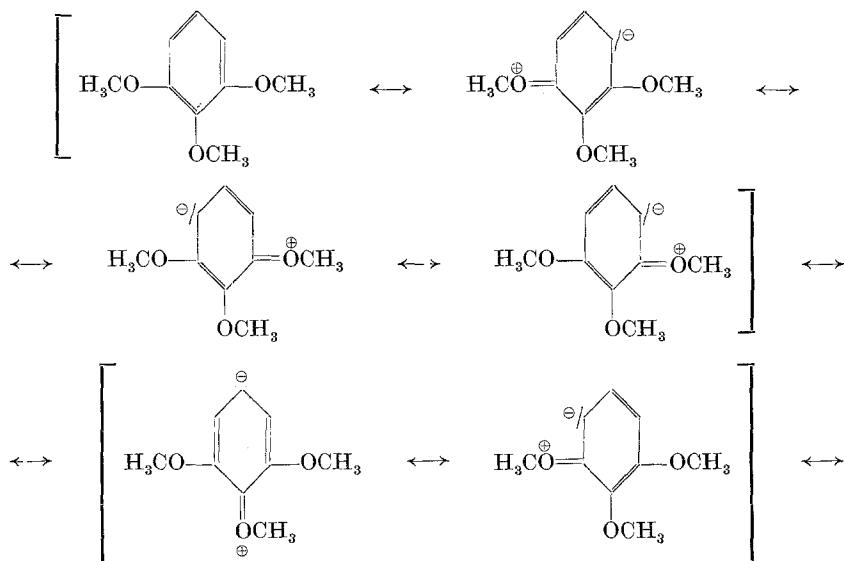
¹⁵ *K. Feist* und *G. L. Dschu*, Festschrift f. *A. Tschirsch*, Leipzig 1926, S. 23.

und *H. Mirbach*¹⁶, diese Dicarbonsäure durch Einwirkung von CO₂ auf den 2-Lithium-trimethoxybenzoesäureester darzustellen. Die Reduktion der Dicarbonsäure IIIa zum Diol IIIb mit LiAlH₄ sowie die Bildung des Trimethoxy-1,4-dioxo-tetrahydrophthalazins III d aus dem Anhydrid III c mit 100proz. Hydrazinhydrat ließen sich in guten Ausbeuten verwirklichen.



D. 2,3,4-Trimethoxy-isophthaldiol und Derivate

M. Tomita und Mitarb.¹⁷ berichten, daß die Behandlung von 2,3,4-Trimethoxy-benzoesäure mit CH₂O und HCl eine Chlormethylbenzoe-



säure ergibt, die durch Oxydation in die 4,5,6-Trimethoxy-isophthalsäure¹⁸ übergeführt werden kann.

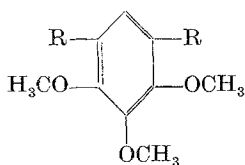
¹⁶ *K. Friedrich* und *H. Mirbach*, Chem. Ber. **92**, 2751 (1959).

¹⁷ *M. Tomita*, *S. Uyeo*, *K. Suzuki* und *T. Niwa*, J. Pharm. Soc. Japan **63**, 614 (1943); Chem. Abstr. **45**, 2909 (1951).

¹⁸ *K. Feist* und *W. Awe*, Ber. dtseh. chem. Ges. **59**, 175 (1926).

Stellt man die wichtigsten Formen des Resonanzhybrides des Trimethoxybenzols auf, so erkennt man, daß für den Angriff elektrophiler Reagenzien die Nachbarkohlenstoffatome der Methoxygruppen stark bevorzugt sind. Es bedarf also nicht erst der Darstellung der 2,3,4-Trimethoxybenzoesäure, um das Chlormethylderivat zu erhalten, dessen Oxydationsprodukt die Trimethoxy-isophthalsäure ist, sondern bereits die Halomethylierung des Trimethoxybenzols müßte ein 1,5-Bis-halomethyl-trimethoxybenzol ergeben.

Sowohl die Chlor- als auch die Brom-methylierung des Trimethoxybenzols lieferten die erwarteten Verbindungen IVa und IVb, die mit KJ in Aceton das 1,5-Bis-jodmethyl-trimethoxybenzol IVf entstehen ließen. IVb und IVf ergaben durch Erhitzen mit Trimethylamin, Triäthylamin und Nicotinsäure-amid die entsprechenden quartären Ammoniumsalze, die teils schwer zu reinigen waren. Dagegen konnten das Diacetat IVj und daraus das Diol IVk sowohl durch NaOH als auch durch LiAlH_4 isoliert werden. Die Trimethoxy-isophthalsäure IVm ließ sich durch Oxydation des Diols IVk darstellen. Zum Dialdehyd IVl führte nur das Verfahren nach *M. Sommelet*¹⁹, und zwar auch nur in sehr schlechter Ausbeute. Die Darstellung weiterer Derivate der Trimethoxy-



IV a: $\text{R} = \text{CH}_2\text{Cl}$

b: $\text{R} = \text{CH}_2\text{Br}$

c: $\text{R} = \text{CH}_2 \cdot \overset{\oplus}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3] \text{Br}^\ominus$

d: $\text{R} = \text{CH}_2 \cdot \overset{\oplus}{\text{N}}(\text{C}_2\text{H}_5)_3] \text{Br}^\ominus$

e: $\text{R} = \text{CH}_2 \cdot \overset{\oplus}{\text{N}} \left[\text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{CO} \cdot \text{NH}_2 \right] \text{Br}^\ominus$

f: $\text{R} = \text{CH}_2\text{J}$

g: $\text{R} = \text{CH}_2 \cdot \overset{\oplus}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3] \text{J}^\ominus$

h: $\text{R} = \text{CH}_2 \cdot \overset{\oplus}{\text{N}}(\text{C}_2\text{H}_5)_3] \text{J}^\ominus$

i: $\text{R} = \text{CH}_2 \cdot \overset{\oplus}{\text{N}} \left[\text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{CO} \cdot \text{NH}_2 \right] \text{J}^\ominus$

j: $\text{R} = \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$

k: $\text{R} = \text{CH}_2\text{OH}$

l: $\text{R} = \text{CHO}$

m: $\text{R} = \text{CO}_2\text{H}$

n: $\text{R} = \text{CO} \cdot \text{Cl}$

o: $\text{R} = \text{CO} \cdot \text{NH}_2$

p: $\text{R} = \text{CO} \cdot \text{NH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{Cl}$ (p)

q: $\text{R} = \text{CO} \cdot \text{CHN}_2$

¹⁹ O. Bayer in: Methoden der organ. Chemie (*Houben-Weyl*) 7/I, 194, Thieme, Stuttgart 1954.

isophthalsäure, des Säurechlorides IVn, des Amides IVo, des p-Chloranilides IVp und des Diazoketons IVq, ließen sich ohne Schwierigkeiten durchführen.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

3,4,5-Trimethoxy-benzoesäuremethylester (Ia): In eine kalte Lösung von 225 g NaOH und 975 ccm Wasser trägt man unter Rühren 100 g Gallussäure ein. Hat sich die Säure gelöst, gibt man im Verlaufe von 30 Min. unter intensivem Rühren 500 ccm Dimethylsulfat, nach 30 Min. weitere 500 ccm und 15 Min. nach der letzten Zugabe noch restliche 426 ccm zu. Die Temperatur soll während der Methylierung 50—60° betragen. Nach mehrstdg. Erhitzen auf dem siedenden Wasserbad läßt man den Kolbeninhalt erkalten, wobei sich der Ester als feste, braune Masse auf der Flüssigkeit abscheidet; man saugt ab, wäscht den Rückstand mit Wasser neutral und reinigt das getrocknete Produkt durch Destillation unter vermindertem Druck. Schmp. 83°, Sdp.₁₀ 166—167°; Ausb. 75% d. Th.

2-Nitro-3,4,5-trimethoxy-benzoesäuremethylester (Ib): Eine Lösung von 30 g Ester Ia und 120 ccm Acetanhydrid wird bei —5° Innentemp. unter Rühren tropfenweise mit 20 ccm HNO₃ (*d* = 1,42) versetzt. Man läßt ca. 10—12 Stdn. bei 0° stehen, destilliert vorsichtig auf dem Wasserbad im Vak. das Acetanhydrid ab und gießt den Rückstand auf Eis. Gelbe Nadeln aus Ligroin, Schmp. 67°, 50% Ausb.

2-Amino-3,4,5-trimethoxy-benzoesäuremethylester (Ic): Zur Reduktion wird ein 1 l-Fünfhalskolben, versehen mit KPG-Rührer, Einleitungsrohr, Thermometer und einem mit Raschigringen gefüllten Aufsatz, verwendet. Durch die Lösung von 80 g Nitroester Ib in 500 ccm Eisessig wird nach Zusatz von 3 bis 4 Spatelspitzen Raney-Ni ein durch H₂SO₄ getrockneter Wasserstoffstrom geleitet. Nach 30 bis 50 Min. steigt die Kolbeninnentemp. langsam auf 40—50°. Wenn sie wieder auf 20° abgesunken ist, gilt die Reduktion als beendet. Man filtriert und destilliert die Essigsäure unter vermindertem Druck ab, nimmt den Rückstand in Äther auf, trocknet die äther. Lösung mit Na₂SO₄ und destilliert den Aminoester im Vak. als farbloses erstarrendes Öl vom Sdp._{1,5} 138—140° über; Schmp. 40°, Ausb. 75—85% d. Th.

Durch Einleiten von HCl in die äther. Lösung von Ic fällt das *Hydrochlorid* (Schmp. 164°) aus.

2-Amino-3,4,5-trimethoxy-benzoesäure-isopropylester (Id): Bei der Reduktion des Nitroesters Ib in Eisessig/Isopropylalkohol (1:2) bildet sich in ca. 10% Ausb. der Isopropylester Id, der sich aus Isopropylalkohol umkristallisieren läßt. Farblose Kristalle vom Schmp. 111°.

C₁₃H₁₉NO₅. Ber. C 58,00, H 7,07. Gef. C 57,84, H 7,06.

Hydrazid Ie: Eine Lösung von 5 g Aminoester Ic in 50 ccm Isopropylalkohol und 10 ccm 100proz. Hydrazinhydrat wird 8 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Beim Einengen unter vermindertem Druck fällt eine Substanz an, die nach Umkristallisieren aus Benzol in Form glänzender Blättchen vom Schmp. 117° (u. Zers.) in 82% Ausb. erhalten werden kann.

C₁₀H₁₅N₃O₄. Ber. C 49,79, H 6,22, N 17,43.

Gef. C 49,59, H 6,12, N 17,88.

Amid If: Bis zur Beendigung der Ammoniakentwicklung erhitzt man eine Lösung von 2 g Hydrazid Ie in 1 l Isopropylalkohol nach Zusatz von 2 Spatelspitzen *Raney-Ni* unter Rühren und Rückfluß, filtriert noch heiß vom Katalysator ab und engt das Filtrat bis zur beginnenden Kristallisation ein. Aus Cyclohexan farblose Kristalle, Schmp. 134°. Ausb. 77% d. Th.

$C_{10}H_{14}N_2O_4$. Ber. C 53,10, H 6,19. Gef. C 52,79, H 6,16.

2-Acetamino-3,4,5-trimethoxy-benzoesäuremethylester (Ig) und *2-Trifluor-acetamino-3,4,5-trimethoxy-benzoesäuremethylester (Ih)*: Man erhitzt eine Lösung von 8 g Aminoester Id in 20 ccm Acet- bzw. 20 ccm Trifluor-acetanhydrid kurz zum Sieden und gießt den Kolbeninhalt nach 2 bis 3 Stdn. in Wasser, wobei die Acetylierungsprodukte ausfallen.

2-Acylamino-3,4,5-trimethoxy-benzoesäuremethylester (Ii—n): 8 g Aminoester Id, gelöst in 100 ccm Dioxan und 4 ccm absol. Pyridin, werden mit der äquimolaren Menge Säurechlorid, gelöst in 20 ccm absol. Dioxan versetzt. Man erhitzt das Gemisch 10 Min. auf dem siedenden Wasserbad, läßt es noch einige Stdn. bei Raumtemp. stehen, filtriert vom Pyridin-hydrochlorid ab, wäscht mit Dioxan nach und engt die Filtrate im Vak. ein. Den Rückstand reinigt man durch Umkristallisieren aus den angegebenen Lösungsmitteln.

3-Amino-6,7,8-trimethoxy-chinazolon-(4)-derivate (IIa—g): Die Acylaminoester Ig—n werden in Isopropylalkohol gelöst, mit dem 10fachen Überschuß an 100proz. Hydrazinhydrat versetzt und 10 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Bis zur beginnenden Kristallisation wird im Vak. eingeeengt, die ausfallenden Kristalle werden abgesaugt und aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

3-[Pyrrolyliden-(2')-amino]-2-methyl-6,7,8-trimethoxy-chinazolon-(4) (IIh): Eine Lösung von 5 g Aminochinazolon IIa in wenig Eisessig wird mit der äquimolaren Menge Pyrrol-aldehyd, gelöst in Eisessig, versetzt, die Reaktionsmischung kurz auf dem siedenden Wasserbad erwärmt und zur Kristallisation abgekühlt. Schmp. (aus Dioxan) 215°, Ausb. 63%.

$C_{17}H_{18}N_4O_4$. Ber. C 59,64, H 5,26. Gef. C 59,73, H 5,54.

2-Phenyl-6,7,8-trimethoxy-chinazolon-(4) (IIIi): Das Chinazolon wird aus IIb analog If mit *Raney-Ni* in Isopropylalkohol dargestellt. Aus Isopropylalkohol oder Benzol erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 245° in einer Ausb. von 72% d. Th.

$C_{17}H_{16}N_2O_4$. Ber. C 65,38, H 5,13. Gef. C 65,43, H 5,27.

6,7,8-Trimethoxy-1,4-dioxo-tetrahydrophthalazin (III d): 5 g 3,4,5-Trimethoxy-o-phthalsäure werden in 40 ccm Acetanhydrid gelöst, die Lösung 10 Min. zum Sieden erhitzt, das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert und der Rückstand aus absol. Benzol umkristallisiert. 6 g des so erhaltenen Anhydrides (Schmp. 140°; Ausb. 77% d. Th.) löst man in wasserfr. Dioxan, setzt 10 ccm 100proz. Hydrazinhydrat zu und erhitzt 3 Stdn. unter Rückfluß. Nach Einengen und Erkalten werden farblose Kristalle in 72% Ausb. erhalten, die nach Umkristallisieren aus Methanol/Wasser einen Schmp. von 235° zeigen.

$C_{11}H_{12}N_2O_5$. Ber. C 52,40, H 4,76. Gef. C 52,05, H 4,84.

3,4,5-Trimethoxy-o-phthalalkohol (IIIb): Zu einer Suspension von 2,9 g $LiAlH_4$ in absol. Tetrahydrofuran (THF) gibt man tropfenweise unter intensivem Rühren 5 g 3,4,5-Trimethoxyphthalsäure, gelöst in absol. THF. Zur

Vervollständigung der Reaktion erhitzt man das Reaktionsgemisch noch 3—4 Stdn. unter Rückfluß, läßt es anschließend 10—15 Stdn. bei Raumtemp.

Nr.	Umkrist. aus	Schmp. ° C	Ausb. % d. Th.	Summenformel	% C	% H
Ig	IP/W	93—94	65	$C_{13}H_{17}NO_6$	Ber. 55,10 Gef. 55,16	6,01 5,95
h	C	77—78	77	$C_{13}H_{14}F_3NO_6$	Ber. 46,29 Gef. 46,41	4,16 4,17
i	C	95	75	$C_{18}H_{19}NO_6$	Ber. 62,33 Gef. 62,60	5,43 5,45
j	IP	111—112	60	$C_{18}H_{18}ClNO_6$	Ber. 56,99 Gef. 56,98	4,75 4,65
k	C	100	91	$C_{19}H_{21}NO_6$	Ber. 63,50 Gef. 63,28	5,85 5,79
l	C	114	90	$C_{21}H_{25}NO_6$	Ber. 65,12 Gef. 64,91	6,46 6,23
m	IP/W	108	66	$C_{16}H_{17}NO_7$	Ber. 57,30 Gef. 56,92	5,07 5,08
n	—	Öl	wurde ohne Reinigung weiterverarbeitet			

stehen, zersetzt das überschüssige $LiAlH_4$ durch tropfenweise Zugabe einer äther. Essigesterlösung, gießt auf Eis, sättigt mit NaCl und extrahiert mehrmals mit $CHCl_3$. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels kristallisiert man

Nr.	Umkrist. aus	Schmp. ° C	Ausb. % d. Th.	Summenformel	% C	% H
IIa	B	155	71	$C_{12}H_{15}N_3O_4$	Ber. 54,35 Gef. 53,94	5,66 5,78
b	IP	170	90	$C_{17}H_{17}N_3O_4$	Ber. 62,38 Gef. 62,30	5,20 5,25
c	C/B	191	65	$C_{17}H_{16}ClN_3O_4$	Ber. 56,51 Gef. 56,70	4,43 4,49
d	IP	142	70	$C_{18}H_{19}N_3O_4$	Ber. 63,34 Gef. 62,95	5,57 5,59
e	C	92	98	$C_{20}H_{23}N_3O_4$	Ber. 65,04 Gef. 64,76	6,28 6,20
f	IP	189 u. Zers.	77	$C_{15}H_{15}N_3O_5$	Ber. 56,78 Gef. 56,71	4,73 4,70
g	IP	186 u. Zers.	50	$C_{16}H_{16}N_4O_4$	Ber. 58,53 Gef. 58,30	4,88 4,96

Erklärung zu den Tabellen: B = Benzol, C = Cyclohexan, D = Dioxan, IP = Isopropylalkohol W = Wasser.

den Rückstand aus Diisopropyläther um. Farblose Kristalle vom Schmp. 78—79°, Ausb. von 82% d. Th.

$C_{11}H_{16}O_5$. Ber. C 57,89, H 7,02. Gef. C 57,84, H 7,10.

Pyrogallol-trimethyläther: In eine Lösung von 126 g Pyrogallol, 500 ccm Aceton und 300 ccm Dimethylsulfat gibt man unter Rühren in Portionen

von 20—30 g 416 g K_2CO_3 , dabei soll die Temp. 40—45° betragen. Anschließend erhitzt man die Reaktionslösung 2 Stdn. unter Rückfluß, verdünnt mit 750 ccm Wasser, destilliert den größten Teil des Acetons ab und gießt den Rückstand in 1,5 l Wasser. Das allmählich erstarrende Öl wird neutral gewaschen, getrocknet und destilliert; Sdp.₁₂ 117°, Schmp. 45°; Ausb. 60—63% d. Th.

1,5-Bis-chlormethyl-2,3,4-trimethoxybenzol (IV a): Man löst 50 g Pyrogallol-trimethyläther und 30 g Paraformaldehyd in 200 ccm Eisessig, leitet unter intensivem Rühren bei 35° Innentemp. 5 Stdn. HCl ein, gießt auf Eis, trennt die ölige Schicht ab und extrahiert die wäßrige Phase mehrmals mit Äther. Die vereinigten organischen Phasen schüttelt man mit dest.(!) Wasser, 10proz. Sodalösung, nochmals mit dest. Wasser, trocknet sie über Na_2SO_4 und destilliert das Lösungsmittel ab. Sdp.₁₀ 167°, Ausb. 45—55% d. Th.; Schmp. 43°.

$C_{11}H_{14}Cl_2O_3$. Ber. C 49,83, H 5,33, Cl 26,76.

Gef. C 49,68, H 5,39, Cl 27,15.

Beim Umgang mit dieser Substanz arbeite man mit Gummihandschuhen und unter dem Abzug; andernfalls treten, meist erst nach mehreren Tagen, starke Entzündungen im Gesicht und an den Händen in Erscheinung!

1,5-Bis-brommethyl-2,3,4-trimethoxybenzol (IV b): In eine Lösung von 600 ccm 64proz. HBr und 46,5 g Paraformaldehyd, die sich in einem 2 l-Dreihalskolben (KPG-Rührer, Thermometer und Rückflußkühler) befindet, trägt man allmählich bei — 5° 100 g Trimethoxybenzol ein. Die entstandene Suspension hält man unter intensivem Rühren zunächst noch 1 Stde. bei 0° und erwärmt sie anschließend 3—4 Stdn. auf 40°. Hierauf gießt man in Eiswasser, trennt die ölige Schicht ab, extrahiert die wäßrige Phase mit Äther, wäscht die vereinigten Extrakte mit dest.(!) Wasser, 10proz. Sodalösung und nochmals mit dest. Wasser bis zur neutralen Reaktion. Nach Trocknen mit Na_2SO_4 und Vertreiben des Äthers destilliert man das zurückbleibende Öl im Vak. (Vorsicht, Überhitzungen führen zu momentanen Zersetzungen). Farblose bis schwach gelb gefärbte Substanz vom Schmp. 58,5° und Sdp.₄ 165—170°; Ausb. 20—40% d. Th.

$C_{11}H_{14}Br_2O_3$. Ber. C 37,29, H 3,98, Br 45,15.

Gef. C 37,65, H 4,05, Br 45,47.

2,3,4-Trimethoxy-1,5-xylylen-bis-trimethylammoniumbromid (IV c): 6 g Dibromid IV b, gelöst in 25 ccm Methanol, versetzt man unter Rühren bei — 40° mit 12—13 g gekühltem Trimethylamin, rührt noch weitere 4—5 Stdn. bei dieser Temp., läßt das Gemisch allmählich erwärmen und erhitzt schließlich noch 2 Stdn. am Rückflußkühler. Nach Kühlen mit Eis-Kochsalz fällt das Salz als farbloser Kristallbrei aus, den man mit 25 ccm kaltem Methanol wäscht und aus Isopropylalkohol umkristallisieren kann. Ausb. 63% d. Th.; Schmp. (Zers.) ab 190°.

$C_{17}H_{32}Br_2N_2O_3$. Ber. C 43,21, H 6,82. Gef. C 42,98, H 6,55.

Salz IV d: Eine Lösung von 6 g Dibromid IV b, 4,1 g Triäthylamin und 50 ccm Isopropylalkohol erhitzt man 2—3 Stdn. am Rückflußkühler, filtriert die aus dem gekühlten Reaktionsgemisch ausfallenden Kristalle ab und kristallisiert sie aus 50proz. Äthanol um. Ausb. 82,8% d. Th.; Zers. ab 179°.

$C_{23}H_{34}Br_2N_2O_3$. Ber. C 49,64, H 7,97. Gef. C 49,05, H 8,04.

Salz IVe: Darstellung analog IVd aus 7 g Dibromid IVb, 5,3 g Nicotinsäureamid und 35 ccm Isopropylalkohol. Aus 50proz. Äthanol farblose Kristalle, Zers. ab 180°; Ausb. 94,9% d. Th.

$C_{23}H_{26}Br_2N_4O_5$. Ber. C 46,17, H 4,38. Gef. C 46,23, H 4,59.

1,5-Bis-jodmethyl-2,3,4-trimethoxybenzol (IVf): Man versetzt unter Rühren bei 40° 25 g Dichlorid IVa, gelöst in 200 ccm Aceton, mit 35 g NaJ. Nach der letzten Zugabe erhitzt man 45 Min. zum Sieden, destilliert das Aceton unter vermindertem Druck ab, wobei die Badtemp. 40° nicht übersteigen soll, nimmt den Rückstand in ca. 500 ccm Äther auf, trocknet die filtrierte äther. Lösung über $MgSO_4$ und destilliert das Lösungsmittel unter vermind. Druck ab. Den Rückstand kann man durch Umkristallisation aus Isopropylalkohol reinigen. Ausb. 56,5% d. Th.; Schmp. 70,5°.

$C_{11}H_{14}J_2O_3$. Ber. C 29,46, H 3,16. Gef. C 29,64, H 3,26.

Salz IVg: Darstellung analog IVe aus IVf und Trimethylamin. Nach Umkristallisieren aus 50proz. Äthanol erhält man das sich am Licht und an der Luft zersetzende Salz vom Schmp. (u. Zers.) 183° in einer Ausb. von 67% d. Th.

$C_{17}H_{32}J_2N_2O_3$. Ber. C 36,05, H 5,69. Gef. C 35,65, H 5,53.

Salz IVh: Darstellung analog IVd aus IVf und Triäthylamin. Aus 50proz. Äthanol: Zers. 182°, Ausb. 68% d. Th.

$C_{23}H_{44}J_2N_2O_3$. Ber. C 42,46, H 6,82. Gef. C 42,16, H 7,00.

Salz IVi: Darstellung analog IVe aus IVf und Nicotinsäureamid. Das Salz kann durch Umkristallisieren aus 50proz. Äthanol gereinigt werden. Ausb. 82% d. Th.; Zers. ab 125°

$C_{23}H_{26}J_2N_4O_5$. Ber. C 39,89, H 3,79. Gef. C 40,16, H 4,05.

1,5-Bis-acetoxymethyl-2,3,4-trimethoxybenzol (IVj): 0,06 Mol Dichlorid IVa wird mit 0,14 Mol K-Acetat und 200 ccm Eisessig 4—5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, der Eisessig abdestilliert und der Rückstand in Wasser gegossen. Man saugt ab, wäscht gut mit Wasser und kristallisiert aus viel Alkohol um. Schmp. 101,5°, Ausb. quantitativ.

$C_{15}H_{20}O_7$. Ber. C 57,69, H 6,46. Gef. C 57,94, H 6,40.

1,5-Bis-hydroxymethyl-2,3,4-trimethoxybenzol (IVk): a) 9 g Diacetat IVj werden mit 21 g KOH, 80 ccm Wasser und 40 ccm Äthanol 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann sättigt man mit NaCl, extrahiert mehrmals mit je 200 ccm Äther, wäscht die äther. Extrakte mit wenig Wasser und trocknet über $MgSO_4$. Nach Abdestillieren des Äthers und Umkristallisieren aus Cyclohexan wird das Diol in 38% Ausb. erhalten.

b) Eine Suspension von 10 g $LiAlH_4$ in 1 l absol. Äther wird unter Rühren mit der äther. Lösung von 30 g Diacetat IVj versetzt. (Da das Diacetat in Äther schwer löslich ist, setzt man auf den Reaktionskolben einen Soxhlet und füllt die Hülse mit dem Diacetat.)

Nach Beendigung der Extraktion und Reaktion zerstört man das überschüssige $LiAlH_4$ mit Essigester und Eiswasser, dekantiert den Äther und wäscht den Rückstand mehrmals mit Äther aus. Die vereinigten äther. Lösungen trocknet man über $MgSO_4$, dampft ab und kristallisiert aus Diisopropyläther um. Ausb. 73% d. Th.; Schmp. 78—79°.

$C_{11}H_{16}O_5$. Ber. C 57,89, H 7,07. Gef. C 57,91, H 7,18.

4,5,6-Trimethoxy-isophthalaldehyd (IVl): Eine Lösung von 14 g Dichlorid IVa, 42 ccm 50proz. Essigsäure und 21 g Hexamethylenetetramin wird 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, anschließend mit 15 ccm konz. HCl versetzt und nochmals 5 Min. am Rückflußkühler erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch extrahiert man 6- bis 7mal mit je 250 ccm Äther, trocknet den Äther über MgSO_4 und destilliert ihn ab. Farblose Kristalle aus Äther, Schmp. $98,5^\circ$, Ausb. 10% d. Th.

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_5$. Ber. C 58,93, H 5,40. Gef. C 59,14, H 5,36.

4,5,6-Trimethoxy-isophthalsäure (IVm): 5 g Diol IVk werden in 125 ccm Wasser suspendiert und unter Rühren bei $50\text{--}60^\circ$ mit 19 g KMnO_4 , gelöst in 390 ccm H_2O , versetzt. Hierauf erhitzt man noch 1 Stde. unter Rückfluß, filtriert heiß den Braunstein ab, reduziert überschüssiges KMnO_4 durch Alkohol, engt das Filtrat auf ca. 100 ccm ein und säuert mit verd. HCl an. IVm kristallisiert aus heißem Wasser, Schmp. $193\text{--}194^\circ$, Ausb. 84% d. Th.

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_7$. Ber. C 51,95, H 4,73. Gef. C 51,91, H 4,75.

4,5,6-Trimethoxy-isophthalsäuredichlorid (IVn): 10 g Dicarbonsäure IVm werden mit 40 g SOCl_2 bis zur Beendigung der HCl-Entwicklung unter Rückfluß erhitzt, anschließend das überschüssige SOCl_2 unter vermindertem Druck abdestilliert. Ausb. 11 g (Rohprodukt); Schmp. 63° .

4,5,6-Trimethoxy-isophthalsäure-diamid (IVo): Zu 200 ccm³ mit NH_3 gesätt. Methanol gibt man in kleinen Portionen unter Rühren 12 g Säurechlorid IVn, erhitzt anschließend 45 Min. unter Rückfluß und saugt nach dem Erkalten ab. Farblose Kristalle aus Isopropylalkohol, Schmp. 221° , Ausb. 93% d. Th.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$. Ber. C 51,97, H 5,51. Gef. C 51,74, H 5,59.

4,5,6-Trimethoxy-isophthalsäure-di-[(p)-chlor-anilid] (IVp): Zu einer Lösung von 10,5 g p-Chlor-anilin, 150 ccm Dioxan und 10 g N-Methylmorpholin gibt man tropfenweise 12 g Säurechlorid IVn, gelöst in Dioxan, erwärmt einige Min. auf dem Wasserbad, filtriert nach mehrstdg. Stehen bei Raumtemp. ab und dampft das Filtrat ein. Der Filter- und der Destillationsrückstand werden vereinigt, gut mit Wasser gewaschen und mehrmals aus Dioxan umkristallisiert. Schmp. 250° , Ausb. 85% d. Th.

$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$. Ber. C 58,11, H 4,21. Gef. C 57,90, H 4,24.

Diazoketon IVq: Bei 0° gibt man unter Rühren eine äther. Lösung von 11 g Säurechlorid IVn zu einer äther. Lösung eines 3fachen Überschusses Diazomethan. Beim Stehen im Eiskasten scheidet sich nach ca. 10—15 Stdn. eine gelbe aus Cyclohexan umkristallisierbare Substanz vom Schmp. 103° (Zers.) in einer Ausb. von 62% d. Th. ab.

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_5$. Ber. C 51,32, H 3,95. Gef. C 50,92, H 3,82.

IR-Spektren

Sämtliche mit dem Leitz-Gerät (NaCl-Prisma) angefertigten Aufnahmen zeigen die Absorptionsmerkmale des disubstituierten Trimethoxybenzols. Die Methylgruppe verursacht CH-Valenzschwingungen bei $3,38\ \mu$, $3,42\ \mu$ und $3,52\ \mu$ sowie Deformationsschwgg. bei $6,85\ \mu$ und von $7,20\text{--}7,40\ \mu$. Da im Bereich um $7,40\ \mu$ auch C—O- und C—N-Banden auftreten können, werden die CH_3 -Banden oft überlappt und treten nicht oder nur schwach in Er-

scheinung. Die Methoxygruppen können durch Absorptionen bei 7,39—7,55 μ , 8,00—8,15 μ , 8,30—8,47 μ , 8,75—8,89 μ und 9,75—9,82 μ sowie durch C—O—C-Schwingungen bei 10,10—10,15 μ und 10,40—10,50 μ identifiziert werden. Die CH-Waggingschwgg. des pentasubstit. Benzolringes treten im Bereich von 11,10—11,50 μ nur schwach in Erscheinung.

3,4,5-Trimethoxy-phthalalkohol (III b), *4,5,6-Trimethoxy-isophthalalkohol* (IV k) und *4,5,6-Trimethoxy-isophthalaldehyd* (IV l): Die beiden Diole können durch ihre starken Valenzschwingungen bei 3,00 und 3,10 μ und die C—O-Absorption bei 9,62 μ (prim. Alkohol) eindeutig nachgewiesen werden. Durch die Oxydation zum Isophthalaldehyd IV b entfallen diese OH-Schwgg. und es erscheint bei 5,95 μ , also im Bereich der ungesättigten Aldehyde, eine Carbonylschwingung, durch die die C=C_{Ring}-Schwg. bei 6,32 μ in einer Stärke erscheint, wie sie sonst nur in Spektren von Aryl-polyenen beobachtet werden.

2-Acetamino-3,4,5-trimethoxy-benzoesäuremethylester (Ic) und *2-Methyl-3-amino-6,7,8-trimethoxy-chinazolon-(4)* (IIa): Da der Acetaminotrimethoxybenzoesäureester zwei verschiedenartige Carbonylgruppen, nämlich die des Esters und die des Säureamides, besitzt, müßte sich dies auch in seinem Spektrum bemerkbar machen. Tatsächlich erscheint bei 5,82 μ die Estercarbonyl- und bei 5,92 μ die Säureamidabsorption. Außerdem erscheint im Spektrum des Esters eine starke Bande bei 8,10 μ , die für ungesättigte und aromatische Ester (8,00—8,30 μ) charakteristisch ist. Diese Bande ist insofern von Bedeutung, als durch die Aminochinazolonbildung die Estercarbonylschwingung bei 5,82 μ durch eine Säureamidbande (—CO—N—NH₂) ersetzt wird, somit

|

also in diesem Bereich bleibt, während die Absorption der ungesättigten Ester bei 8,10 μ durch die Hydrazineinwirkung entfällt. Der Ringschluß macht sich weiterhin durch Banden bei 2,85—3,00 μ (NH-Valenzschwgg. der primären Amine) und durch C—N-Schwgg. bei 7,20—7,40 μ bemerkbar.

2-Benzoylamino-3,4,5-trimethoxy-benzoesäuremethylester (Ii), *2-Phenyl-3-amino-6,7,8-trimethoxy-chinazolon-(4)* (II b) und *2-Phenyl-6,7,8-trimethoxy-chinazolon-(4)* (II i): Während im Spektrum des Acetaminoesters die NH-Valenzschwgg. des monosubstit. Amides nicht in Erscheinung trat, läßt sich diese Bande beim Benzoylderivat sehr gut bei 2,99 μ erkennen. Auch hier verursacht der Aminochinazolonschluß zwei neue Banden, bei 3,04 und 3,12 μ (NH-Valenzschwgg. der primären Amine), Amidbande bei 5,99 und 6,16 μ sowie Verschwinden der Esterabsorption bei 8,05 μ .

Der Abbau des Aminochinazolons zum Chinazolon liefert eine Verbindung, die die Ausbildung tautomerer Formen (—CO—NH— \rightleftharpoons —COH=N—) erlaubt. Dies macht sich auch im Spektrum durch eine breite Absorption im Bereich der OH- und NH-Valenzschwgg. bei 3,15 und 3,30 μ bemerkbar.