

# Aromatische Spirane, 21. Mitt [1]: Darstellung von Methylphthalaldehydsäuren und ihren Ethyl- und Methylestern als Synthone für Synthesen von methylierten 2,2'-Spirobiindandionen

H. K. Neudeck

Institut für Organische Chemie der Universität Wien, A-1090 Wien, Österreich

**Aromatic Spiranes XXI [1]: Syntheses of Methyl Substituted Phthalaldehydic Acids and their Ethyl and Methyl Esters as Synthones for Syntheses of Methylated 2,2'-Spirobiindandiones**

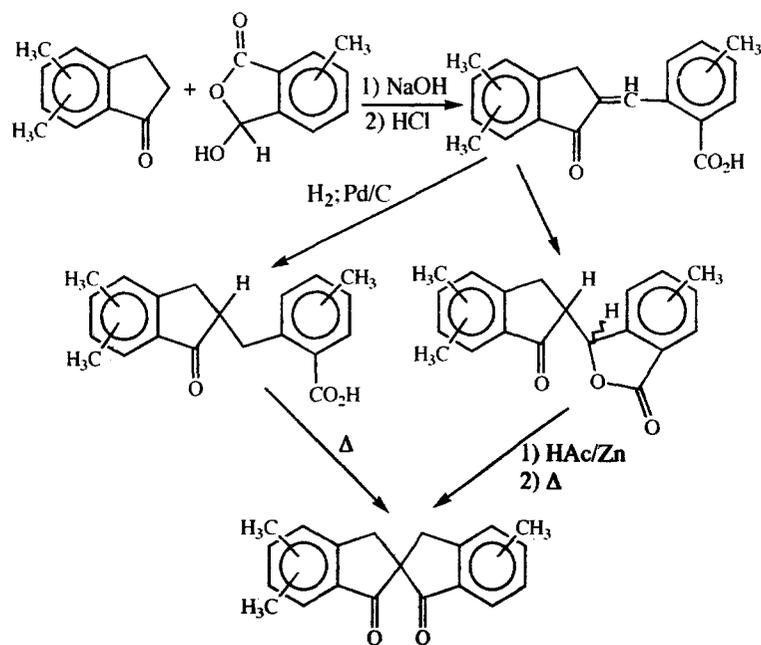
**Summary.** The isomeric methyl phthalaldehydic acids **11** were obtained from phthalides **4** by bromination (*NBS*) to the 3-bromo derivatives **7** and subsequent hydrolysis with water. **4** in turn were accessible from dimethyl methyl benzoates **1** by dibromination with *NBS* and subsequent thermal cyclization to the bromo derivatives **3** which, on catalytic dehalogenation, afforded the phthalides **4**. Reaction of **11** with methanol or ethanol gave the pseudo-esters **13** and **14**, resp. Short treatment of **11** with diazomethane on the other hand yielded the methyl formyl benzoates **15b** to **15e**. Prolonged reaction (several hours) gave the oxiranyl compounds **17**; in addition, the acetonyl derivatives **18** were also found, obviously formed by a double methylene insertion into **15**. All reactions proceeded with good to excellent yields.

**Keywords.** Methyl phthalides; Phthalaldehydic acids; Formyl methylbenzoates and pseudoesters; Oxiranes; CH<sub>2</sub>-Insertion; <sup>1</sup>H NMR; <sup>13</sup>C NMR; Mass spectra.

## Einleitung

Wie schon in der 20. Mitt. dieser Reihe [1] ausgeführt, werden für die Darstellung von di- bis tetramethylierten 2,2'-Spirobiindan-1,1'-dionen mehrere wesentliche Schlüsselprodukte benötigt. Durch Aldolreaktion zwischen entsprechend substituierten Indan-1-onen und methylierten Phthalaldehydsäuren lassen sich die Benzylidenderivate in nahezu quantitativen Ausbeuten darstellen. Diese können nach katalytischer Hydrierung der C-C Doppelbindungen zu den gesättigten Carbonsäuren in guten bis sehr guten Ausbeuten thermisch zu di- und trisubstituierten 2,2'-Spirobiindan-1,1'-dionen zyklisiert werden [2]. Da es sich in den meisten Fällen nicht vermeiden läßt, daß bei der Hydrierung auch die Carbonylgruppe teilweise zum Alkohol oder sogar zu Methylen reduziert wird, ist es von Vorteil, die Benzylidencarbonsäuren durch Erhitzen in diversen Lösungsmitteln (auch unter Beifügung von *p*-Toluolsulfonsäure) zu den entsprechenden Phthaliden zu zyklisieren.

Letztere können durch Behandeln mit Zink in Eisessig zu den gesättigten Carbonsäuren geöffnet werden. Diese Verbindungen fallen zwar als Hauptprodukte an, aber gleichzeitig bilden sich je nach Substrat bereits die gewünschten Spiroverbindungen in mehr oder weniger großem Ausmaß. Erhitzen dieser Produktmischungen führt wiederum zu den Spiroverbindungen. Der Einfachheit der Reaktionen und besonders der höheren Ausbeuten wegen muß letzterer Synthesemethode der Vorzug gegeben werden (siehe Schema 1).



Schema 1

Als Ausgangsmaterial für die Darstellung methylierter Phthalaldehydsäuren bieten sich vorzugsweise die Methylphthalide **4** an, die sich nach radikalischer Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid zu **7** durch nukleophile Substitution mit Wasser leicht in erstere umwandeln lassen [3–5]. Die Phthalide selbst kann man aus entsprechend substituierten Methylbenzoesäuren bzw. ihren Methylestern nach Bromierung mit *NBS* durch Kochen in wässrigen Basen [3, 6] oder durch direktes Erhitzen [4] darstellen. Auch Säurechloride lassen sich nach erfolgter Photobromierung durch Erhitzen in wässriger Natriumbicarbonatlösung zu 4- bzw. 7-Methylphthalid (Ausb.: 21 bzw. 40%) cyclisieren [7]. Neben 3-Methylbenzaldehyd und -benzylalkohol konnte auch die Bildung von 7-Methylphthalid (Ausb.: 33%) bei der Ag(I)/Cu(II)-katalysierten Persulfatoxidation von 2,6-Dimethylbenzoesäure nachgewiesen werden [8].

Noch einfacher sollten sich die angestrebten Phthalide aus Phthalsäureanhydriden durch Reduktion mit Zn/HCl [5] oder NaBH<sub>4</sub> [7] bzw. LiAlH<sub>4</sub> [5] darstellen lassen. Aufgrund des Mangels an Regioselektivität – es entsteht z.B. aus 3-Methylphthalsäureanhydrid ein 1:1-Gemisch der beiden Phthalide – scheidet dieses Verfahren aus.

Bei Verwendung von 2-Selectrid konnte aber das Isomenverhältnis mit 85% weit zugunsten des 7-Methylphthalids verschoben werden [9]. Im Gegensatz zum 3-Methylphthalsäureanhydrid bildete sich aus dem entsprechenden Phthalimid beim Behandeln mit Zink/Kupfersulfat im Alkalischen das

4-Methylphthalid zu 91% neben 9% des 7-Methylisomeren bei einer Gesamtausbeute von 45% [5]. Auch bei der katalytischen Hydrierung von 3-Methylphthalsäureanhydrid mit Pd/C entstand bevorzugt das 4-Methylisomere zu 69% neben 13% des 7-Methylanalogen. Allerdings konnte aus dem isomeren 4-Methylphthalsäureanhydrid nach dieser Methode überhaupt kein Isobenzofuranon, sondern nur die entsprechende Dimethylbenzoesäure erhalten werden [10].

Weitere Darstellungsmöglichkeiten für Phthalide gehen von *o*-halogenierten Benzylalkoholen aus. Nach *Mori* [11] und auch nach *Stille* [12] lassen sich diese durch Pd/C-katalysierte Carbonylierung in erstere überführen. Auch die Katalyse mit Alkylcobaltcarbonylkomplexen liefert die Phthalide in recht guten Ausbeuten [13]. Trotzdem dürfte die Synthese größerer Mengen substituierter Phthalide in manchen Fällen an der schweren Zugänglichkeit dieser *o*-halogenierten Benzylalkohole scheitern.

Weitaus einfacher ist es, von methylierten Benzylalkoholen auszugehen. Diese lassen sich nach regiospezifischer *ortho*-Lithionierung [14, 15] bzw. Thallierung [16] durch nachfolgende Behandlung mit CO<sub>2</sub> bzw. CO zu den Phthaliden cyclisieren.

So konnte, ausgehend von *p*-Methylbenzylalkohol, das 6-Methylphthalid mit einer Gesamtausbeute von 23% [16] synthetisiert werden. Auch *tert.*-Benzamide [17], aber besser noch *tert.*- $\beta$ -Aminobenzamide [18], lassen sich direkt ortholithionieren. Aus letzteren Substraten können nach Umsetzung mit Aldehyden bzw. Dimethylformamid und anschließender saurer Hydrolyse 3-substituierte Phthalide bzw. bereits die angestrebte Phthalaldehydsäure erhalten werden. Im Gegensatz dazu reagieren *o*-lithionierte *tert.*-Benzamide erst nach Transmetallierung zur *Grignard*-Verbindung mit Carbonylverbindungen. Durch photochemische Reaktion von Benzoesäureestern, die durch Imidazolidinonen substituiert sind, in Methanol bilden sich bereits die 3-Methoxyphthalide [19] in bescheidenem Ausmaß.

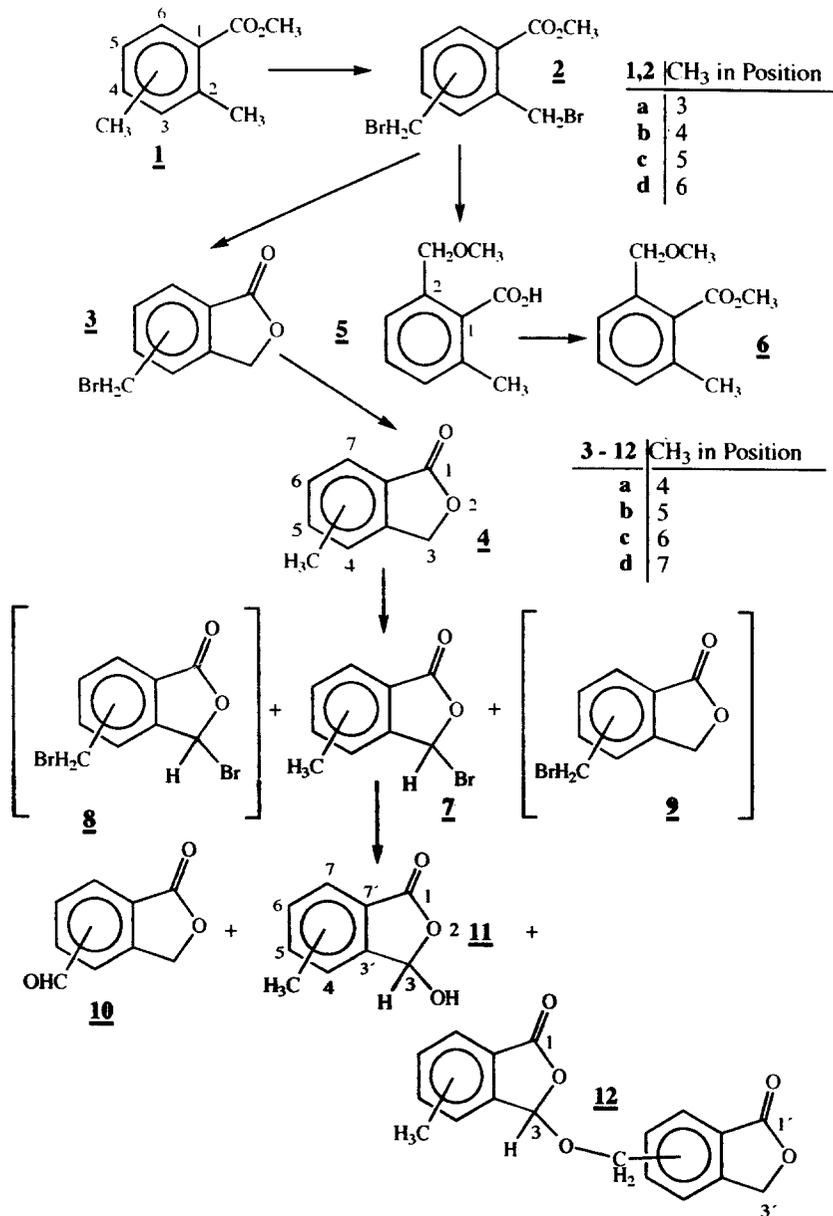
Phthalide lassen sich auch durch Ringaufbau über eine 4 + 2-Cycloaddition aufbauen, bei der konjugierte Diene mit Methyl-2-((2-nitrophenyl)-sulfinyl)-2,3-butadienoat umgesetzt werden [20]. Auch 2-Pyron-6-carboxylate, die im Esteranteil entsprechende Dienophile aufweisen, cyclisieren nach einer dienregenerierenden *Diels-Alder*-Reaktion zu Dihydrophthaliden, die sich durch Dehydrierung mit Pd/C leicht aromatisieren lassen [21].

Allen diesen letzteren Darstellungsmöglichkeiten ist gemeinsam, daß sie nur bei bestimmten Substraten die gewünschten Phthalide liefern oder daß das Edukt relativ schwer zugänglich ist. Wahrscheinlich können auch nicht sämtliche Methylphthalide nach der gleichen Methode auf synthetisch einfachem und ergiebigem Weg dargestellt werden.

## Ergebnisse und Diskussion

### *Darstellung der Phthalaldehydsäuren (3-Hydroxy-3-H-isobenzofuran-1-one, 11, Schema 2)*

Die Dimethylbenzoesäuremethylester **1** [1] wurden vorzugsweise mit zwei Äquivalenten *NBS* unter Zusatz von Dibenzoylperoxid in CCl<sub>4</sub> erhitzt. Manchmal mußte die Reaktion durch Bestrahlen mit einer Photolampe durchgeführt werden, vor allem dann, wenn der Ausgangsester durch eine *Sandmeyer*-Reaktion aus dem entsprechenden Anilin dargestellt wurde, da Spuren nicht entfernter oder entfer-



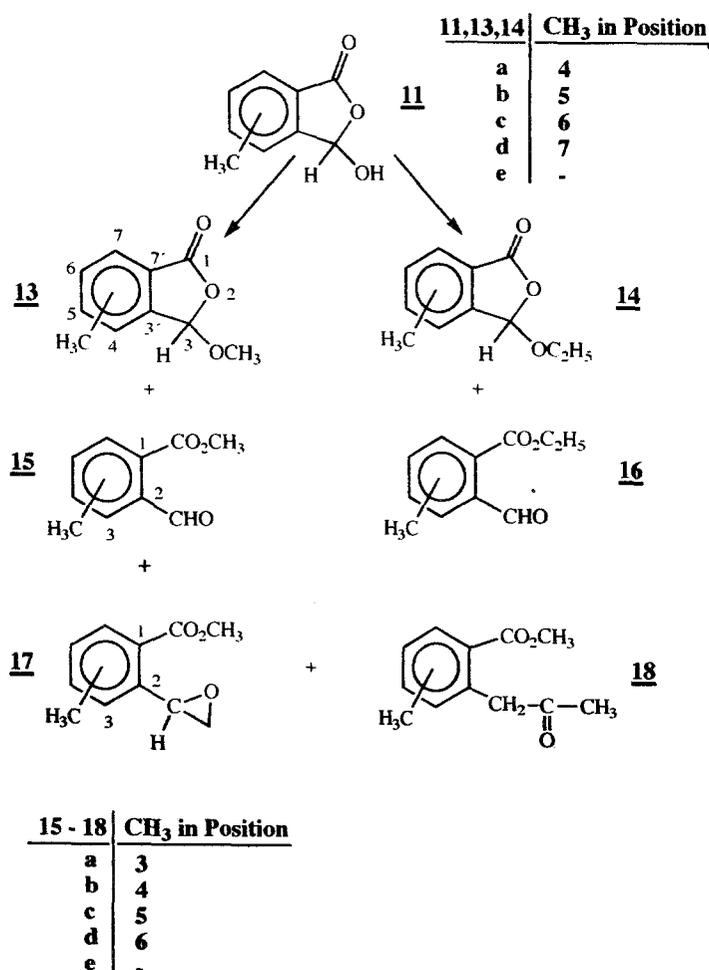
Schema 2

barer Phenole die Radikalreaktion verhinderten. Da in den meisten Fällen die Dibrommethylverbindungen **2** nicht kristallin anfielen, wurde das Rohprodukt thermisch zu den Brommethylphthaliden **3** cyclisiert. Diese konnten z.T. in kristalliner Form erhalten werden (Ausb. für **3b** 47%, für **3c** 61% und für **3d** 33%). Diese Kristallisate, aber auch die Mutterlauge, wurden getrennt in Dioxan (Essigester als Lösungsmittel führte zu Aufarbeitungsschwierigkeiten) mit Pd/C unter Beifügung von Ca(OH)<sub>2</sub> in einer Parr-Apparatur zu den Phthaliden **4** hydriert. Die Gesamtausbeuten, ausgehend von den entsprechenden Methylestern **1**, betragen für **4a** 71%, für **4b**, für **4c** 66% und für **4d** 69 bis 70% bei Verwendung von 2 bzw. 1.5 Äquivalenten NBS. Bei Umsatz mit 1.1 Äquivalenten konnte nach thermischer

Cyclisierung **4d** nur zu 50% erhalten werden. Wurde bei diesem Ansatz der Ringschluß mit NaOH [3] durchgeführt, so sank die Ausbeute auf 46%. Daneben bildete sich Verbindung **5** (charakterisiert als Methylester **6**) zu ca. 10%.

Die erhaltenen Phthalide **4** wurden wiederum mit einem Äquivalent NBS umgesetzt. Erwartungsgemäß bildeten sich die 3-Bromphthalide **7** als Hauptprodukte. Daneben konnten nach Analyse der Rohprodukte mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie Ausgangsmaterial **4**, die Brommethylphthalide **9** und allenfalls die Dibromverbindungen **8** nachgewiesen werden. Diese Produktgemische wurden mit Wasser unter Rückfluß erhitzt. Neben den angestrebten Phthalaldehydsäuren **11** (Ausb. für **a**, **b**, **c** und **d** 51, 61, 49 und 48%) konnten noch z.T. die dimeren Produkte **12** und auch die Formylverbindung **10** zu wenigen Prozenten isoliert werden. Kristallisation der Phthalaldehydsäuren **11** aus  $\text{CHCl}_3$  ist nicht empfehlenswert; falls es nicht absolut ethanolfrei ist, bilden sich z.T. die Ethoxyverbindungen **14**.

Darstellung der 2-Formylbenzoesäuremethylester bzw. -pseudoester (**14** und **13**, Schema 3)



Schema 3

Nahezu quantitativer Umsatz zu diesen Pseudoestern **14** bzw. **13** läßt sich durch Erhitzen der isolierten Phthalaldehydsäuren **11** mit Ethanol bzw. Methanol- vorzugsweise unter Zusatz von *p*-Toluolsulfonsäure-erreichen. Durch Analyse der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren konnte die zusätzliche Bildung (wenige Prozente) der offenkettigen Ester **16** bzw. **15** nachgewiesen werden. Überraschenderweise ließ sich der Pseudoester **13e** in Analogie zur Darstellung von **13a** bis **d** nicht ohne nennenswerte (27%) Beimengungen der offenkettigen Form **15e** darstellen.

Diese offenkettigen Methylester sollten sich leicht aus den Phthalaldehydsäuren **11** durch kurzfristiges Umsetzen mit CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> darstellen lassen. Bei längerfristigem Einwirken (mehrere Stunden) von verdünnter CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>-Lösung auf die Phthalaldehydsäuren **11** ergaben sich aber überraschende Befunde. Aus **11d** entstand selbst nach 5 h Reaktionszeit nahezu reiner offenkettiger Formylester **15d**, bei dreifacher Reaktionszeit wurden aber zusätzlich 20% der Epoxidverbindung **17d** gebildet. Dagegen wurde aus dem isomeren **11a** nahezu quantitativ der Pseudoester **13a** erhalten. Die Phthalaldehydsäuren **11c** und **11b** dagegen reagieren mit Diazomethan in anderer Weise. In der rascher wandernden Fraktion (anteilig zu 71 bzw. 74%) wurden zwar die offenkettigen Methylester **14c** bzw. **14b** als Hauptprodukte nachgewiesen, aber zugleich die Oxiranverbindungen **17c** bzw. **17b** (jeweils zu ca. 30%). In beiden Fällen konnte in den langsamer wandernden Fraktionen keine cyclische Verbindung **13** nachgewiesen werden.

Bei Einwirken von konzentrierterer CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>-Lösung waren nach 6-stündiger Reaktionszeit als alleinige Verbindungen in der durch Schichtchromatographie isolierten vorderen Fraktion nur mehr die Epoxide **17c** bzw. **17b** (Ausb. 40 bzw. 17%) enthalten. In den hinteren Fraktionen (anteilig zu 30 bzw. 27%) befanden sich neben einer weiteren nicht rein isolierbaren und daher nicht genau identifizierbaren Verbindung (vermutlich der entsprechende 2-Acetylbenzoesäuremethylester) die Propanonderivate **18c** bzw. **18b** zu ca. 65%, welche nach Mehrfachentwicklung und Zonenschneiden als Reinsubstanzen isoliert werden konnten.

Eine <sup>1</sup>H-NMR-Analyse nach ca. 5–10 minütiger Reaktionszeit von **11b** und auch **11c** mit konzentrierterer Diazomethanlösung ließ bereits ein Reaktionsgemisch erkennen, in dem sich durch Spektrenvergleich der Aldehydester **15b** (15%), die Oxiranverbindung **17b** (36%) und ein weiterer nicht identifizierter Aldehyd (10%) bzw. **15c** zu 40%, **17c** zu 23% und ein weiterer Aldehyd zu 10% nachweisen ließen. In dieser konzentrierten CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>-Lösung bildete sich auch aus **11d** nicht spezifisch der offenkettige Formylmethylester **15d**. Bereits nach nur 5 Minuten ließ das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum folgende Zusammensetzung erkennen: 49% **15d** neben 20% **13d**, 14% **17d** und einem weiteren Aldehyd zu ~4%. Die nach 5-stündiger Reaktionszeit isolierte vordere Fraktion (anteilig zu 38%) enthielt **13d** zu 43% und **17d** zu 27%, aber keinen Aldehydester **15d**. Folglich müssen sich die Oxiranverbindungen **17** aus den Formylestern **15** bilden, d.h. die in Lit. [4] vermutete Insertion von CH<sub>2</sub> in den Lactonring ist nicht richtig, zumal 3-stündiges Einwirken von CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> auf die reinen Methoxyverbindungen **13** diese unverändert ließ. Aus der hinteren Fraktion (anteilig zu 26%) wurde nach Mehrfachentwicklung die Acetonylverbindung **18d** isoliert.

Bei dieser hohen Konzentration an CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> entstand bereits nach 5 Minuten Reaktionszeit aus **11a** die cyclische Methoxyverbindung **13a** nur mehr zu 33%. Daneben wurden 41% **15a**, 9% **17a** und ein weiterer Aldehyd zu 2% gebildet. Nach

5-stündiger Reaktionszeit konnte keine Formylverbindung **15a** mehr nachgewiesen werden. Aus der unsubstituierten Phthalaldehydsäure (**11e**) wurde nach 5-minütiger Reaktionszeit der entsprechende Formylbenzoesäuremethylester (**15e**) in nahezu reiner Form erhalten, wogegen nach 2-stündiger Reaktion dieser bereits zu 40% in die Oxiranylverbindung **17e** umgewandelt worden war. Diese konnte nach 10 Stunden Reaktionszeit durch Schichtchromatographie (vordere Zone) als Reinsubstanz zu 34% isoliert werden. Aus der langsamer wandernden Fraktion (zu 30% enthalten) ließ sich **18e** mit 15%iger Ausbeute isolieren.

Bei den in den Rohspektren nachgewiesenen Aldehyden dürfte es sich demnach um die durch  $\text{CH}_2$ -Einschub zwischen Aromat und Formylgruppe entstandenen 2-(2-Oxoethyl)-benzoesäuremethylester handeln, aus denen sich nach weiterer  $\text{CH}_2$ -Insertion offensichtlich die Acetonylderivate **18** bilden.

## Experimentelles

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heiztischmikroskop mit Thermometerablesung.  $^1\text{H-NMR}$ : Bruker WM-250 (250 MHz) bzw. Bruker AM 400 WB (400 MHz),  $\text{CDCl}_3$ , TMS als interner Standard (wenn nicht anders angegeben). Für die Zuordnung der einzelnen Protonen siehe Formelschemata (entspricht nicht unbedingt der offiziellen Nomenklatur).  $^{13}\text{C-NMR}$ : Bruker AM 400 WB (100 MHz),  $\text{CDCl}_3$ , 303 °K, JMOD; Zuordnung siehe Formelschemata MS: Varian MAT-CH7. IR: Perkin Elmer 1740, Film auf Silikon. Elementaranalysen: Perkin Elmer 2400. Säulenchromatographie: bei 2.4 bar (30 ml/min) an Kieselgel 60 (Merck) bzw. Merck Lichroprep, Korngröße 40–63 bzw. 25–40  $\mu\text{m}$ . Präp. Schichtchromatographie: Kieselgel  $\text{HF}_{254}$  (Merck), 0.75 mm. Dünnschichtchromatographie: DC-Folien Kieselgel 60F<sub>254</sub> (Merck).

### Methylphthalaldehydsäuren (**11**; Schema 2)

2,3-Dibrommethylbenzoesäuremethylester (**2a**;  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{O}_2$ , 322.0) 96.1 g (0.586 mol) Dimethylbenzoesäureester **1a** [1] und 208.6 g (1.172 mol) NBS wurden in 1.2 l abs.  $\text{CCl}_4$  unter Rückfluß erhitzt. Kurz vor Siedebeginn wurden 2 Spatelspitzen Dibenzoylperoxid zugegeben. Nach 5 h war die Umsetzung beendet (kein Bodensatz von NBS mehr sichtbar). Vorsichtshalber wurde noch 2 h weitererhitzt. (Anm.: bei manchen Umsetzungen der Ester, die durch Sandmeyer-Reaktion aus den entsprechenden Anilinen dargestellt wurden, verhinderten anwesende Spuren von Phenolen die Reaktion mit Radikalstartern, sodaß mehrstündiges Bestrahlen der gerührten und erhitzten Mischung mit einer 1000 W Photolampe notwendig war). Nach dem Abkühlen wurde vom Succinimid filtriert, mit etwas  $\text{CCl}_4$  nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das  $^1\text{H-NMR}$  des Rohprodukts zeigte, daß 10% Verunreinigungen enthalten waren.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz):  $\delta = 3.95$  (s;  $\text{OCH}_3$ ), 4.69 (s; 3- $\text{CH}_2$ ), 5.13 (s; 2- $\text{CH}_2$ ), 7.37 (t;  $J = 8$  Hz, 5-H), 7.54 (d;  $J = 8$  Hz, 4-H), 7.90 (d;  $J = 8$  Hz, 6-Hz) ppm.

### 4-Brommethylphthalid (**3a**; $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrO}_2$ , 227.1)

Da das als gelbes Öl vorliegende **2a** (188.2 g, 99.7%) weder durch Behandeln mit Petrolether noch mit Benzol zur Kristallisation gebracht werden konnte, wurde dieses 1 h auf 180 °C erhitzt und anschließend ebenso lange bei dieser Temperatur bei 10 torr gehalten. Die Reinigung des braunen Rückstandes (**3a** enthaltend) erfolgte durch Kugelrohrdestillation. Sdp.:  $\sim 120\text{--}130^\circ\text{C}/0.005$  torr; Ausb.: 106.2 g (80%). Die Substanz konnte weder mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  noch mit Benzol/Petrolether zur Kristallisation gebracht werden, obwohl das  $^1\text{H-NMR}$  keine wesentlichen Verunreinigungen zeigte.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz):  $\delta = 4.51$  (s;  $\text{CH}_2$ ), 5.41 (s; 3-H), 7.54 (t;  $J = 8$  Hz, 6-H), 7.65 (d;  $J = 8$  Hz, 5-H), 7.89 (d;  $J = 8$  Hz, 7-H) ppm.

**4-Methylphthalid (4a; C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>, 148.2)**

Obiges Rohprodukt wurde in zwei Portionen jeweils in 300 ml Dioxan als Lösungsmittel (Essigester führte zu einem festen, sehr harten Bodensatz) mit 15 g Ca(OH)<sub>2</sub> und 10 g Pd/C (10%ig) in der Parr-Apparatur 2 Tage bei einem H<sub>2</sub>-Druck von ca. 40 Psi geschüttelt. Vom Katalysator wurde filtriert, das Dioxan im Vakuum entfernt und das Filtergut mehrmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> nachgewaschen. Die organische Phase wurde mit 10%iger HCl, gesättigter NaCl-, 10%iger NaHCO<sub>3</sub>- und wieder mit NaCl-Lösung extrahiert. Nach dem Trocknen über MgSO<sub>4</sub> wurde das Phthalid **4a** durch Kugelrohrdestillation gereinigt. Sdp.: ~ 80 °C/0.005 torr (Sublimation); Ausb.: 61.2 g (70.6% auf Ausgangsester **1a** bezogen); Schmp.: 70 °C (aus Petrolether; Lit. [7]: 68–69.5 °C; Lit. [5]: 66.5–68.5 °C); Ausb.: 55 g (63.4%). <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz): δ = 2.37 (s; CH<sub>3</sub>), 5.26 (s; 3-H), 7.45 (mc; 5-H, 6-H), 7.75 (dd; J = 6/3 Hz, 7-H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR: δ = 17.31 (q; CH<sub>3</sub>), 68.99 (t; C-3), 122.94 (d; C-7), 125.31 (s; C-7'), 129.17 (d; C-6), 132.22 (s; C-4), 134.61 (d; C-5), 145.42 (s; C-3'), 171.40 (s; C-1) ppm; MS (70eV): m/z (%) = 148 [M] (78.8), 133 [M-CH<sub>3</sub>] (3.3), 119 [M-CHO] (100), 91 (93.8).

**2,4-Dibrommethylbenzoesäuremethylester (2b; C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 322.0)**

Darstellung aus 164 g (1 mol) **1b** [1] analog zur Reaktion zu **2a** mit Radikalstarter, Reaktionszeit 3 h. Rohausb.: 322 g (100%) **2b**; Schmp.: 80–81 °C (aus Benzol/PE; Lit. [22]: 83–84 °C); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz): δ = 3.95 (s; OCH<sub>3</sub>), 4.47 (s; 4-CH<sub>2</sub>), 4.94 (s; 2-CH<sub>2</sub>), 7.40 (d; J = 8 Hz, 5-H), 7.49 (s; 3-H), 7.95 (d; J = 8 Hz, 6-H) ppm.

Bei sonst gleichen Reaktionsbedingungen, aber unter Verwendung von nur 1 Äquivalent NBS wurde die Zusammensetzung des Bromierungsproduktes mittels <sup>1</sup>H-NMR bestimmt. Lediglich 4% dibromiertes Produkt **2b** waren neben 16% Ausgangsmaterial **1b** enthalten. Die Hauptmenge bildeten die monobromierten Verbindungen 2-Brommethyl-4-methylbenzoesäuremethylester und 4-Brommethyl-2-methylbenzoesäuremethylester im Verhältnis 44:56. Auf Grund dieser Zusammensetzung wurde die Folgereaktion nicht durchgeführt.

**5-Brommethylphthalid (3b; C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>BrO<sub>2</sub>, 227.1)**

Das erhaltene Rohprodukt wurde thermisch cyclisiert (siehe Darstellung von **3a**). Sdp.: ~ 110–120 °C/0.005 torr; Ausb.: 205.66 g (90.6%). Das Kugelrohrdestillat wurde aus 300 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> kristallisiert; Schmp.: 163–164 °C (Lit. [4]: 162–164 °C; Lit. [22]: 159 °C; Ausb.: 107.1 g (47.2%); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz): δ = 4.55 (s; CH<sub>2</sub>), 5.32 (s; 3-H), 7.53 (s; 4-H), 7.56 (d; J = 8 Hz, 6-H), 7.90 (d; J = 8 Hz, 7-H) ppm; MS (70eV): m/z (%) = 228 und 226 [M<sup>+</sup>] (6.1 und 6.3), 147 [M-Br] (100), 118 (22.3), 90 (17.7).

**5-Methylphthalid (4b; C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>, 148.2)**

Kristallines **3b** (106 g, 0.467 mol) wurde in 2 Portionen hydriert (siehe Darstellung von **4a**); Sdp.: ~ 80–100 °C/0.001 torr; Ausb.: 62.66 g (90.7%); Schmp.: 120–121 °C (aus PE/Benzol; Lit. [22]: 117–118 °C; Lit. [4]: 121–122 °C; Lit. [20]: 119–120 °C; Lit. [21]: 116–117 °C); Ausb.: 57.4 g (83%). Auch aus der Mutterlauge von **3b** (98.56 g) konnten weitere 39.2 g reines **4b** erhalten werden. Somit ließ sich **4b** aus **1b** mit einer Gesamtausbeute von 65.7% darstellen. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz): δ = 2.48 (s; CH<sub>3</sub>), 5.26 (s; 3-H), 7.27 (s; 4-H), 7.32 (d; J = 7.9 Hz, 6-H), 7.78 (d; J = 7.9 Hz, 7-H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR: δ = 21.94 (q; CH<sub>3</sub>), 69.33 (t; C-3), 122.32 (d; C-6), 123.08 (s; C-7'), 125.34 (d; C-4), 130.11 (d; C-7), 145.18 (s; C-5), 147.05 (s; C-3'), 171.06 (s; C-1) ppm; MS (70eV): m/z (%) = 148 [M] (57.8), 133 (2.6), 119 (100), 91 (74.7).

**2,5-Dibrommethylbenzoesäuremethylester (2c; C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 322.0)**

Aus **1c** [1] analog zur Darstellung von **2a**. Reaktionszeit: 5 h mit Radikalstarter bzw. 2 h unter Belichten. Ausb.: ca. 99%; Schmp. 75–77 °C (aus Benzol/PE); <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz): δ = 3.95 (s;

OCH<sub>3</sub>), 4.48 (s; 5-CH<sub>2</sub>), 4.95 (s; 2-CH<sub>2</sub>), 7.45 (d; *J* = 8 Hz, 3-H), 7.53 (d; *J* = 8 Hz, 4-H), 8.00 (s; 6-H) ppm.

**6-Brommethylphthalid (3c; C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>BrO<sub>2</sub>, 227.1)**

Aus 23.53 g (73 mmol) kristallinem **2c** analog zur Darstellung von **3a**. Sdp.: ~ 120–130 °C/0.001 torr; Ausb.: 16.21 g (97.7%); Schmp.: 152–153 °C (aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); Ausb.: 10.11 g (61%); Schmp.: 160–162 °C (nach nochmaliger Kristallisation aus PE/Benzol); <sup>1</sup>H-NMR: (250 MHz) δ = 4.57 (s; CH<sub>2</sub>), 5.33 (s; 3-H), 7.50 (d; *J* = 8 Hz, 4-H), 7.73 (d; *J* = 8 Hz, 5-H), 7.93 (s; 7-H) ppm; MS (70eV): *m/z* (%) = 228 und 226 [M<sup>+</sup>] (4.3 und 4.2), 147 (100), 119 (45.9), 90 (26.2).

Auch aus dem Rohprodukt **2c** (330.56 g, 1.026 mol) konnten nach Destillation (215.6 g, 92.5%) und Kristallisieren aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 109.6 g (47%) kristallines Brommethylphthalid **3c** erhalten werden.

**6-Methylphthalid (4c; C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>, 148.2)**

Dargestellt durch Hydrierung von 108.3 g (0.477 mol) kristallinem **3c** analog zur Synthese von **4a**. Ausbeute nach Kugelrohrdestillation bei ~ 70 °C/0.04 torr (Subl.): 68.13 g (96.5%); Schmp.: 89–90 °C (aus PE/Benzol; Lit. [16]: 88 °C; Lit. [6]: 85 °C); Ausb.: 64.8 g (91.8%); <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz): δ = 2.44 (s; CH<sub>3</sub>), 5.25 (s; 3-H), 7.34 (d; *J* = 7.9 Hz, 4-H), 7.47 (d; *J* = 7.9 Hz, 5-H), 7.68 (s; 7-H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR: δ = 21.17 (q; CH<sub>3</sub>), 69.53 (t; C-3), 121.73 (d; C-4), 125.61 (d; C-7), 125.83 (s; C-7'), 135.13 (d; C-5), 139.19 (s; C-6), 143.83 (s; C-3'), 171.19 (s; C-1) ppm; MS (70eV): *m/z* (%) = 148 [M] (89.0), 133 (3.0), 119 (100), 91 (88.6).

Ausgehend von **1c** konnte auch ohne Isolierung der Zwischenstufen als Kristallisate **4c** in einer Gesamtausbeute von 65.5% erhalten werden.

**7-Brommethylphthalid (3d; C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>BrO<sub>2</sub>, 227.1)**

Aus 164 g (1 mol) Methylester **1d** [1] und 356 g (2 mol) *NBS* entsteht durch 6-stündiges Bestrahlen in 1500 ml siedendem CCl<sub>4</sub> das Rohprodukt **2d** (275 g). Dieses wurde analog zur Darstellung von **3a** thermisch cyclisiert und bei ca. 110 °C/0.005 torr im Kugelrohr destilliert; Ausb.: 188.8 g (83.2%). Nach Kristallisation aus ca. 200 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurden 53.3 g (23.8%) und durch Konzentration der Mutterlauge weitere 20.7 g (9.1%) **3d** mit einem Schmp. von 133–137 °C erhalten. Schmp.: 137–138 °C (nach weiterer Kristallisation aus PE/Benzol; Lit. [23]: 140 °C); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz): δ = 5.01 (s; CH<sub>2</sub>), 5.30 (s; 3-H), 7.44 (d; *J* = 8 Hz, 4-H), 7.56 (d; *J* = 8 Hz, 6-H), 7.67 (t; *J* = 8 Hz, 5-H); MS (70eV): *m/z* (%) = 228 und 226 [M<sup>+</sup>] (14.5 und 14.0), 147 (100), 118 (26.8), 91 (31.7).

**7-Methylphthalid (4d; C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>, 148.2)**

a) Das kristalline Bromid **3d** und auch die ölige Mutterlauge wurde analog zur Darstellung von **4a** getrennt hydriert. Sdp.: ~ 75 °C/0.05 torr (Kugelrohr); Gesamtausb.: 108.72 g (73.5%); Schmp.: 87–88 °C (aus PE/Benzol); Ausb.: 101.6 g (68,6%); Schmp. nach neuerlicher Kristallisation aus PE/Benzol 90–91 °C (Lit. [4, 7]: 85–87 °C; Lit. [5]: 86–87 °C; Lit. [3]: 83–85 °C); <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz): δ = 2.69 (s; CH<sub>3</sub>), 5.25 (s; 3-H), 7.27 (d; *J* = 8 Hz, 6-H), 7.29 (d; *J* = 8 Hz, 4-H), 7.53 (t; *J* = 8 Hz, 5-H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR: δ = 17.18 (q; CH<sub>3</sub>), 68.77 (t; C-3), 119.27 (d; C-4), 123.11 (s; C-7'), 130.47 (d; C-6), 133.66 (d; C-5), 139.62 (s; C-7), 146.97 (s; C-3'), 171.17 (s; C-1) ppm; MS (70eV): *m/z* (%) = 148 [M] (90.3), 133 (2.8), 119 (100), 91 (84.4).

b) Auch aus 80 g (0.488 mol) **1d** und nur 130.2 g (0.731 mol) *NBS* konnten auf gleiche Weise 50.7 g (70.2%) kristallines **4d** mit einem Schmp. von 87 °C erhalten werden.

c) Eine Mischung von 47.48 g (0.29 mol) **1d** und 56.9 g (0.32 mol) *NBS* in 800 ml CCl<sub>4</sub> wurden 3 h unter Belichtung am Rückfluß erhitzt. Eine Analyse des Reaktionsproduktes (75.7 g) mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie zeigte ungefähr folgende Zusammensetzung: 25% Ausgangsmaterial **1d**, 65% 2-Brommethyl-6-methylbenzoesäuremethylester und 10% **2d**.

39.1 g des obigen Gemisches wurden 1 h auf 180 °C erhitzt und anschließend durch Kugelrohrdestillation (Sdp.: ~ 70–80 °C/0.05 torr) gereinigt. Das Destillat (18.9 g) wurde aus *PE*/Benzol kristallisiert; Ausb.: 11.03 g (49.7%) **4d**.

Der verbliebene Anteil (36.6 g) aus der Bromierungsreaktion *c*) wurde nach Lit. [3] 35 h in 150 ml 20%iger NaOH und 35 ml CH<sub>3</sub>OH unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Ansäuern mit conc. HCl wurde nochmals 0.5 h unter Rückfluß erhitzt. Der Etherextrakt wurde mit NaHCO<sub>3</sub>- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Kugelrohrdestillation bis ~ 75 °C/0.05 torr und Kristallisation wurden 9.5 g (45.8%) **4d** erhalten.

#### 2-Methoxymethyl-6-methylbenzoesäure (**5**; C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>, 180.2)

Der Bicarbonatauszug der letzten Reaktion wurde angesäuert und das Gemisch von 2,6-Dimethylbenzoesäure und **5** durch Extraktion mit Ether isoliert. 2,6-Dimethylbenzoesäure wurde durch Sublimation bei *ca.* 50 °C/0.1 torr im Kugelrohr abgetrennt und **5** bei *ca.* 70 °C/0.1 torr als zähes Öl isoliert. Ausb.: 2.52 g (10%); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz): δ = 2.46 (s; CH<sub>3</sub>), 3.39 (s; OCH<sub>3</sub>), 4.62 (s; ArCH<sub>2</sub>), 7.20 (d; *J* = 8 Hz, 5-H), 7.23 (d; *J* = 8 Hz, 3-H), 7.31 (t; *J* = 8 Hz, 4-H) ppm; MS (70eV): *m/z* (%) = 180 [M<sup>+</sup>] (17.4), 165 [M-CH<sub>3</sub>] (17.6), 163 (M-OH) (24.3), 162 (M-H<sub>2</sub>O) (20.8), 148 [M-CH<sub>3</sub>OH] (15.6), 147 [M-CH<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O] (100), 119 (39.2), 91 (51.5).

#### 2-Methoxymethyl-6-methylbenzoesäuremethylester (**6**; C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>, 194.2)

Darstellung aus **5** durch Umsetzung mit etherischer Diazomethanlösung. Sdp.: ~ 50 °C/0.1 torr (im Kugelrohr); *n*<sub>D</sub><sup>19</sup> = 1.5084; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz): δ = 2.33 (s; CH<sub>3</sub>), 3.31 (s; OCH<sub>3</sub>), 3.88 (s; CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.48 (s; ArCH<sub>2</sub>), 7.12 (d; *J* = 8 Hz, 5-H), 7.18 (d; *J* = 8 Hz, 3-H), 7.26 (t; *J* = 8 Hz, 4-H) ppm; MS (70eV): *m/z* (%) = 194 [M<sup>+</sup>] (20.5), 179 [M-CH<sub>3</sub>] (20.5), 163 [M-OCH<sub>3</sub>] (27.7), 162 [M-CH<sub>3</sub>OH] (17.2), 147 [M-CH<sub>3</sub>OH-CH<sub>3</sub>] (100), 119 (16.3), 91 (30.3).

#### Phthalaldehydsäuren (**11**; allgemeine Arbeitsvorschrift am Beispiel von **11a**)

54.8 g (0.37 mol) Phthalid **4a** und 67.2 g (0.377 mol) *NBS* wurden in 400 ml CCl<sub>4</sub> (absolut) unter Rühren bis kurz unter den Siedepunkt erwärmt und dann mit 1–2 Spatelspitzen Dibenzoylperoxid versetzt. Nach Abklingen der stark exothermen Reaktion wurde noch eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde vom Succinimid filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die ungefähre Zusammensetzung des Rückstandes wurde aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bestimmt. Durch Kristallisation konnte z.T. das gewünschte 3-Brom-methylphthalid (**7a**) isoliert werden. Die Mutterlauge und die Hauptmenge des Kristallisats wurden mit 400 ml Wasser versetzt und unter Rühren 12 h unter Rückfluß erhitzt. Vom öligen Rückstand wurde dekantiert. Nach Kühlung wurde das Kristallisat isoliert. Der ölige Rückstand wurde mit der wässrigen Mutterlauge nochmals ausgekocht. Dieser Vorgang wurde noch ein- bis zweimal wiederholt. Die vereinigten Kristallisate wurden in verdünnter NaOH aufgenommen und zwecks Entfernung nicht saurer Anteile mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die alkalische Phase wurde angesäuert und der Niederschlag vor der weiteren Reinigung durch Kugelrohrdestillation über CaCl<sub>2</sub> getrocknet. Das Destillat sollte keinesfalls aus CHCl<sub>3</sub> kristallisiert werden, falls dieses nicht absolut ethanolfrei ist, da sonst z.T. die Verbindungen **14** entstehen.

Aus dem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Auszug, meist Ausgangsmaterial **4**, ev. auch Formylphthalid **10** und das dimere Produkt **12** enthaltend, wurde (nach vorangegangener <sup>1</sup>H-NMR-Analyse) letzteres durch Kugelrohrdestillation isoliert.

#### 3-Brom-4-methylphthalid (**7a**; C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>BrO<sub>2</sub>, 227.1)

Zusammensetzung des Bromierungsgemisches von **4a**: 80% **7a**, 6% **4a**, 5% **9a** (und 8% **8a**?); Schmp.: 88–93 °C (aus Benzol); Sdp.: ~ 70–80 °C/0.001 torr (in Kugelrohr); Schmp.: 90–92 °C (Lit. [5]:

86–90 °C);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz):  $\delta = 2.47$  (s;  $\text{CH}_3$ ), 7.34 (s; 3-H), 7.55 (mc; 5-H, 6-H), 7.78 (mc; 7-H) ppm; MS (70eV):  $m/z$  (%) = 227 [ $\text{M}^+$ ] (1.2), 164 (82.5) 163 (73.3), 147 [ $\text{M-Br}$ ] (87.6), 119 (100), 91 (87.8).

### 3-Hydroxy-4-methylphthalid (**11a**; $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_3$ , 164.2)

Sdp.: ~ 80–90 °C/0.001 torr; Ausb.: 34.4 g (56.7% auf eingesetztes **4a** bezogen); Schmp.: 120 °C (aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; Lit. [5]: 117.5–119 °C); Ausb.: 31.07 g (51.2%);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.49$  (s;  $\text{CH}_3$ ), 4.60 (s breit; -OH), 6.65 (s; 3-H), 7.46 (d;  $J = 8$  Hz, 5-H), 7.47 (t;  $J = 8$  Hz, 6-H), 7.67 (mc; 7-H) ppm;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Aceton- $d_6$ ):  $\delta = 2.47$  (s; - $\text{CH}_3$ ), 6.73 (s; 3-H), 6.90 (s breit; -OH), 7.53 (d;  $J = 8$  Hz, 5-H), 7.54 (t;  $J = 8$  Hz, 6-H), 7.60 (d;  $J = 8$  Hz, 7-H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta = 17.16$  (q;  $\text{CH}_3$ ), 97.60 (d; C-3), 122.77 (d; C-7), 126.62 (s; C-7'), 130.95 (d; C-6), 134.81 (s; C-4), 135.92 (d; C-5), 144.41 (s; C-3'), 169.63 (s; C-1) ppm; MS (70eV):  $m/z$  (%) = 164 [ $\text{M}$ ] (22.1), 163 [ $\text{M-H}$ ] (15.7), 147 [ $\text{M-OH}$ ] (6.2), 136 [ $\text{M-CO}$ ] (12.0), 119 [ $\text{M-CO-OH}$ ] (100), 118 [ $\text{M-CO-H}_2\text{O}$ ] (4.7), 91 (47.0).

Zusammensetzung der  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Mutterlauge (3.3 g): 56% **11a**, 38% **4a** und 6% **10a**; Zusammensetzung des  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Auszuges (0.623 g): 93% **4a** und 7% **10a**.

### 3-Brom-5-methylphthalid (**7b**; $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrO}_2$ , 227.1)

Aus 51.8 g (0.35 mol) **4b** mit 1.02 Äquivalenten NBS; Rohausb.: 77.14 g; Zusammensetzung: 64% **7b**, 12% **4b**, 8% **9b** (und 15% **8b**?). Es wurde zweimal aus Benzol/PE kristallisiert und dann im Kugelrohr destilliert; Sdp.: ~ 70–80 °C/0.001 torr; Schmp.: 80–82 °C (Lit. [4]: 79–81 °C);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz):  $\delta = 2.51$  (s;  $\text{CH}_3$ ), 7.32 (s; 3-H), 7.39 (s; 4-H und d;  $J = 6.4$  Hz, 6-H), 7.77 (d;  $J = 8.4$  Hz, 2-H) ppm; MS (70eV):  $m/z$  (%) = 164 (4.5), 163 (3.3), 147 [ $\text{M-Br}$ ] (100), 119 (53.9), 91 (59.9).

### 3-Hydroxy-5-methylphthalid (**11b**; $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_3$ , 164.2)

Sdp.: ~ 80 °C/0.001 torr; Ausb.: 34.884 g (60.8% auf eingesetztes **4b** bezogen); Schmp.: 142–144 °C (aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); Ausb.: 29.2 g (50.9%);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.51$  (s;  $\text{CH}_3$ ), ~ 4.50 (s sehr breit; -OH), 6.62 (s breit; 3-H), 7.42 (d;  $J = 8$  Hz, 6-H), 7.46 (s; 4-H), 7.79 (d;  $J = 8$  Hz, 7-H) ppm;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Aceton- $d_6$ ):  $\delta = 2.49$  (s;  $\text{CH}_3$ ), 2.95 (s, sehr breit;  $\text{D}_2\text{O}$ -austauschbar; -OH), 6.65 (s breit; 3-H), 7.47 (d;  $J = 8$  Hz, 6-H), 7.50 (s; 4-H), 7.70 (d;  $J = 8$  Hz, 7-H) ppm; MS (70eV):  $m/z$  (%) = 164 [ $\text{M}$ ] (11.5), 163 (6.5), 147 (3.2), 136 (26.0), 119 (62.1), 118 (9.1), 91 (100).

Zusammensetzung der  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Mutterlauge (5.68 g): 15% **11b** und 85% **4b**; Zusammensetzung des  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Auszuges (2.31 g): 60% **4b** und 40% **12b**.

### 5-Methyl-3-(5-phthalidyl-methoxy)-phthalid (**12b**; $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_5$ , 310.3)

**12b** wurde aus dem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Auszug von **11b** isoliert. Nach Abtrennung des Vorlaufs (1.234 g) bis 90 °C/0.001 torr, **4b** mit Schmp. 119–120 °C enthaltend, wurde bei 160–180 °C/0.001 torr im Kugelrohr destilliert. Ausb.: 0.782 g (1.4%) **12b**; Schmp.: 214 °C (nach Auskochen mit Benzol);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz):  $\delta = 2.51$  (s;  $\text{CH}_3$ ), 4.94 und 5.06 (AB;  $J = 12.3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 5.32 (s; 3'-H), 6.44 (s; 3-H), 7.40 (s; 4'-H), 7.43 (d;  $J = 8$  Hz, 6'-H), 7.54 (s; 4-H), 7.55 (d;  $J = 8$  Hz, 6-H), 7.80 (d;  $J = 8$  Hz, 7'-H), 7.93 (d;  $J = 8$  Hz, 7-H), ppm; MS (70eV):  $m/z$  (%) = 310 [ $\text{M}^+$ ] (4.7), 292 [ $\text{M-H}_2\text{O}$ ] (3.3), 163 [ $\text{M-C}_9\text{H}_7\text{O}_2$ ] (13.6), 147 [ $\text{M-C}_9\text{H}_7\text{O}_3$ ] (100), 119 (51.1).

### 3-Brom-6-methylphthalid (**7c**; $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrO}_2$ , 227.1)

Aus 0.35 mol **4c** analog zur Darstellung von **7a**. Zusammensetzung des Bromierungsgemisches: 70% **7c**, 10% **4c**, 8% **9c** (und 12% **8c**?) Die Reinigung erfolgte durch zweimalige Kristallisation aus PE/Benzol und zweimalige Destillation bei ~ 70 °C/0.001 torr im Kugelrohr; Schmp.: 80–85 °C;  $^1\text{H-NMR}$

(400 MHz):  $\delta = 2.50$  (s; CH<sub>3</sub>), 7.35 (s; 3-H), 7.49 (mc; 2H, 4- und 5-H), 7.69 (s; 7-H) ppm; MS (70eV):  $m/z$  (%) = 228 und 226 [M<sup>+</sup>] (4.2 und 4.3), 164 (41.3), 163 (18.1), 147 (100), 119 (93.7), 91 (91.1).

*3-Hydroxy-6-methylphthalid (11c; C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>, 164.2)*

Sdp.:  $\sim 80$  °C/0.001 torr; Ausb.: 33.68 g (58.7%); Schmp.: 128–130 °C (aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); Ausb.: 28.25 g (49.2%); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.39$  (s; -CH<sub>3</sub>), 7.05 (s sehr breit; 3-H und -OH), 7.53 (d;  $J = 8$  Hz, 5-H), 7.57 (d;  $J = 8$  Hz, 4-H), 7.71 (s; 7-H) ppm; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2.46$  (s; CH<sub>3</sub>),  $\sim 3.50$  (s sehr breit; -OH), 6.65 (s breit; 3-H), 7.59 (s; 2H, 4-H und 5-H), 7.63 (s; 7-H) ppm; MS (70eV):  $m/z$  (%) = 164 [M] (29.8), 163 (14.0), 147 (6.2), 146 (4.4), 136 (57.9), 119 (94.4), 118 (23.8), 91 (100).

Die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Mutterlauge (5.43 g) enthielt 47% **11c** und 54% **4c**.

*6-Methyl-3-(6-phthalidyl-methoxy)-phthalid (12c; C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>, 310.3)*

Der CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Auszug (1.19 g) von **11c** wurde zuerst im Kugelrohr bis 110 °C bei 0.001 torr destilliert (Ausb. 0.63 g an **4c**, Schmp.: 87–90 °C), anschließend bei  $\sim 170$  °C/0.001 torr. Ausb. für **12c**: 0.55 g (1%); Schmp.: 197–198 °C (nach Auskochen mit Benzol); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz):  $\delta = 2.49$  (s; CH<sub>3</sub>), 4.92 und 5.01 (AB;  $J = 11.9$  Hz, CH<sub>2</sub>), 5.33 (s; 3'-H), 6.45 (s; 3-H), 7.48 (d;  $J = 8$  Hz, 4'-H), 7.50 (d;  $J = 8$  Hz, 4-H), 7.54 (d;  $J = 8$  Hz, 5'-H), 7.70 (s; 7'-H), 7.71 (d;  $J = 8$  Hz, 5-H), 7.95 (s; 7-H) ppm; MS (70eV):  $m/z$  (%) = 310 [M<sup>+</sup>] (71.7), 292 [M-H<sub>2</sub>O] (18.6), 264 [M-H<sub>2</sub>O-CO] (39.3), 163 [M-C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>] (24.4), 147 [M-C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>O<sub>3</sub>] (100), 119 (76.4).

*3-Brom-7-methylphthalid (7d; C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>BrO<sub>2</sub>, 227.1)*

Aus 51.8 g (0.35 mol) **4d**; zweimalige Kristallisation aus PE/Benzol, Schmp.: 84–86 °C (Lit. [4]: 65–68 °C); Sdp.:  $\sim 70$ –80 °C/0.001 torr; Schmp.: 87–89 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz):  $\delta = 2.68$  (s; CH<sub>3</sub>), 7.34 (s; 3-H und d;  $J = 7.4$  Hz, 6-H), 7.40 (d;  $J = 7.4$  Hz, 4-H), 7.60 (t;  $J = 7.4$  Hz, 5-H); MS (70eV):  $m/z$  (%) = 228 und 226 [M<sup>+</sup>] (1.9 und 2.0), 164 (2.8), 163 (1.7), 147 (100), 119 (54.3), 91 (81.5).

*3-Hydroxy-7-methylphthalid (11d; C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>, 164.2)*

Sdp.:  $\sim 80$  °C/0.001 torr; Ausb.: 34 g (59.2% auf **4d** bezogen); Schmp.: 115–116 °C (aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; Lit. [3]: 112.5–114 °C); Ausb.: 27.5 g (47.9%); <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.62$  (s; CH<sub>3</sub>), 4.71 (d;  $J = 7$  Hz, D<sub>2</sub>O-austauschbar, -OH), 6.52 (d;  $J = 7$  Hz, 3-H), 7.33 (d;  $J = 8$  Hz, 6-H), 7.44 (d;  $J = 8$  Hz, 4-H), 7.57 (t;  $J = 8$  Hz, 5-H) ppm; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2.62$  (s; CH<sub>3</sub>), 6.62 (s breit; 3-H), 6.89 (s breit; OH), 7.40 (d;  $J = 7.4$  Hz, 6-H), 7.47 (d;  $J = 7.4$  Hz, 4-H), 7.64 (t;  $J = 7.4$  Hz, 5-H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR:  $\delta = 17.29$  (q; CH<sub>3</sub>), 96.94 (d; C-3), 120.78 (d; C-4), 124.13 (s; C-7), 132.43 (d; C-6), 134.32 (d; C-5), 139.49 (s; C-7), 146.85 (s; C-3'), 169.46 (s; C-1) ppm; MS (70eV):  $m/z$  (%) = 164 (31.3), 163 (16.5), 147 (16.6), 146 (93.0), 119 (41.8), 118 (100), 91 (47.0).

Zusammensetzung der CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Mutterlauge (6.5 g): 47% **11d**, 47% **4d** und 6% **10d**.

*7-Methyl-3-(7-phthalidyl-methoxy)-phthalid (12d; C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>, 310.3)*

Isoliert aus dem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Auszug (1.93 g) von **11d** nach Abtrennung des Vorlaufs (1.3 g **4d**) bis 90 °C/0.001 Torr; durch Kugelrohrdestillation bei  $\sim 170$  °C/0.001 torr; Ausb.: 0.497 g (0.9%); Schmp.: 201–202 °C (nach Auskochen mit Benzol); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz):  $\delta = 2.68$  (s; CH<sub>3</sub>), 5.28 und 5.47 (AB;  $J = 12.5$  Hz, CH<sub>2</sub>), 5.32 (s; 3'-H), 6.58 (s; 3-H), 7.34 (d;  $J = 8$  Hz, 4'-H), 7.44 (d;  $J = 8$  Hz, 6'-H), 7.45 (d;  $J = 8$  Hz, 6-H), 7.55 (t;  $J = 8$  Hz, 5'-H), 7.59 (d;  $J = 8$  Hz, 4-H), 7.66 (t;  $J = 8$  Hz, 5-H) ppm; MS (70eV):  $m/z$  (%) = 310 [M<sup>+</sup>] (4.9), 163 (97.9), 148 (100), 147 (96.1).

**7-Formylphthalid (10d; C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>, 162.1)**

Isoliert aus der CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Mutterlauge der Reaktion zu **11d**. Dieses Rohprodukt wurde in Ether aufgenommen und die enthaltene Phthalaldehydsäure **11d** mit verd. NaOH extrahiert. Das in der etherischen Phase noch enthaltene Phthalid **4d** wurde durch Kugelrohrdestillation bis 80 °C/0.001 torr entfernt und der Aldehyd **10d** bei ~ 110 °C/0.001 torr isoliert. Schmp.: 135–136 °C (aus Benzol/PE); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz): δ = 5.41 (s; 3-H), 7.73 (d; J = 8 Hz, 4-H), 7.79 (t; J = 8 Hz, 5-H), 8.06 (d; J = 8 Hz, 6-H), 11.04 (s; CHO) ppm; <sup>13</sup>C-NMR: δ = 69.89 (t; C-3), 125.70 (s; C-7), 127.02 (d; C-6), 127.30 (d; C-5), 134.21 (d; C-4), 134.59 (s; C-7), 147.38 (s; C-3'), 169.70 (s; C-1), 188.82 (d; CHO) ppm; MS (70eV): m/z (%) = 162 [M<sup>+</sup>] (43.5), 134 [M-CO] (100), 106 (78.9), 105 (79.2), 89 (36.8), 78 (78.6).

**3-Methoxy-methylphthalide (13) und 3-Ethoxy-methylphthalide (14; Schema 3)**

0.4–0.5 g der entsprechenden Methylphthalaldehydsäuren **11** wurden in 10 ml CH<sub>3</sub>OH bzw. C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH unter Zusatz von 5 mg *p*-Toluolsulfonsäure 4–5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in Ether aufgenommen und noch enthaltene Ausgangssäure **11** mit verd. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie auf ev. enthaltene offenkettige Phthalaldehydsäureester **15** bzw. **16** untersucht und anschließend durch Kristallisation gereinigt.

**3-Methoxy-4-methylphthalid (13a; C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>, 178.2)**

Da nach 4 h Reaktionszeit laut DC noch beträchtliche Mengen an Ausgangsmaterial **11a** vorhanden war, wurde insgesamt 9 h unter Rückfluß erhitzt. Ausb.: 83.7%, enthaltend 1.5% **15a**; Schmp.: 56–57 °C (aus PE; Lit. [5]: 61–63.5 °C); Ausb.: 70%; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz): δ = 2.43 (s; 4-CH<sub>3</sub>), 3.60 (s; OCH<sub>3</sub>), 6.31 (s; 3-H), 7.47 (d; J = 8 Hz, 5-H), 7.49 (t; J = 8 Hz, 6-H), 7.71 (d; J = 8 Hz, 7-H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR: δ = 17.04 (q; CH<sub>3</sub>), 56.20 (q; OCH<sub>3</sub>), 102.80 (d; C-3), 122.77 (d; C-7), 127.05 (s; C-7'), 130.94 (d; C-6), 134.67 (s; C-4), 135.58 (d; C-5), 142.80 (s; C-3'), 168.88 (s; C-1) ppm (hinsichtlich Zuordnung vergl. SADTLER Research [26] und Lit. [26]); MS (70eV): m/z (%) = 178 [M<sup>+</sup>] (13.0), 177 (11.3), 150 [M-CO] (34.3), 147 [M-CH<sub>3</sub>O] (100), 134 (4.6), 119 (61.5), 105 (8.0), 103 (9.0), 91 (60.4); vergl. auch Lit. [25].

**3-Ethoxy-4-methylphthalid (14a; C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>, 192.2)**

Ausb.: 91%; keine freier Aldehydethylester **16a**; Schmp.: 57–58 °C (aus PE); Ausb.: 70%; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz): δ = 1.33 (t; J = 7 Hz, CH<sub>3</sub>), 2.43 (s; 4-CH<sub>3</sub>), 3.85 und 3.96 (mc; je 1 H von OCH<sub>2</sub>), 6.37 (s; 3-H), 7.46 (d; J = 8 Hz, 5-H), 7.48 (t; J = 8 Hz, 6-H), 7.70 (d; J = 8 Hz, 7-H) ppm; MS (70eV): m/z (%) = 192 [M<sup>+</sup>] (5.7), 164 [M-CO] (23.1), 163 [M-CHO] (10.7), 147 [M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O] (100), 133 (11.3), 119 (46.3), 91 (38.9).

**3-Methoxy-5-methylphthalid (13b; C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>, 178.2)**

Ausb.: 90.4%, enthaltend 10% **15b**; Schmp.: 80–81 °C (aus PE); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz): δ = 2.50 (s; CH<sub>3</sub>), 3.62 (s; OCH<sub>3</sub>), 6.25 (s; 3-H), 7.37 (s; 4-H), 7.40 (d; J = 8 Hz, 6-H), 7.76 (d; J = 8 Hz, 7-H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR: δ = 21.88 (q; CH<sub>3</sub>), 56.58 (q; OCH<sub>3</sub>), 102.76 (d; C-3), 123.65 (d; C-4), 124.49 (s; C-7'), 125.08 (d; C-7), 131.80 (d; C-6), 145.12 (s; C-5), 145.71 (s; C-3'), 168.52 (s; C-1) ppm; MS (70eV): m/z (%) = 178 [M<sup>+</sup>] (12.5), 177 (9.8), 150 (19.6), 147 (100), 134 (14.5), 119 (62.6), 105 (15.8), 103 (10.9), 91 (54.7).

Auch ohne Zusatz von *p*-Toluolsulfonsäure wurde in der gleichen Zeit 68% Umsatz erzielt.

**3-Ethoxy-5-methylphthalid (14b; C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>, 192.2)**

Ausb.: 99% (mit 5% **16b**); Schmp.: 62–64 °C (aus PE); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz): δ = 1.33 (t; J = 7 Hz, -CH<sub>3</sub>), 2.50 (s; 5-CH<sub>3</sub>), 3.85 und 3.95 (mc; je 1 H von OCH<sub>2</sub>), 6.31 (s; 3-H), 7.38 (s; 4-H), 7.39 (d; J = 8 Hz, 6-H),

7.75 (d;  $J = 8$  Hz, 7-H) ppm; MS (70eV):  $m/z$  (%) = 192 [ $M^+$ ] (5.8), 164 (11.3), 163 (11.4), 147 (100), 133 (18.9), 119 (60.5), 104 (10.5), 91 (45.5).

**16b**:  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 1.42$  (t;  $J = 7$  Hz,  $-\text{CH}_3$ ), 2.45 (s; 4- $\text{CH}_3$ ), 4.42 (q;  $J = 7$  Hz,  $-\text{OCH}_2-$ ), 7.44 (d;  $J = 8$  Hz, 5-H), 7.73 (s; 3-H), 7.89 (d;  $J = 8$  Hz, 6-H), 10.65 (s; CHO) ppm.

Bei 5 stündigem Erhitzen ohne Säurezusatz wurde 80%iger Umsatz erzielt; Schmp.: 61–62 °C (aus PE).

### 3-Methoxy-6-methylphthalid (**13c**; $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3$ , 178.2)

Ausb.: 87.4% (mit 5% **15c**); Schmp.: 79–80 °C (aus PE);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz):  $\delta = 2.40$  (s;  $\text{CH}_3$ ), 3.53 (s;  $\text{OCH}_3$ ), 6.20 (s; 3-H), 7.37 (d;  $J = 8$  Hz, 4-H), 7.44 (d;  $J = 8$  Hz, 5-H), 7.60 (s; 7-H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta = 21.32$  (q;  $\text{CH}_3$ ), 56.48 (q;  $\text{OCH}_3$ ), 103.02 (d; C-3), 123.05 (d; C-4), 125.42 (d; C-7), 127.39 (s; C-7'), 135.39 (d; C-5), 141.33 (s; C-6), 142.08 (s; C-3'), 168.70 (s; C-1) ppm; MS (70eV):  $m/z$  (%) = 178 [ $M^+$ ] (20.0), 177 (14.9), 150 (28.3), 147 (100), 134 (25.6), 119 (90.1), 105 (13.1), 103 (13.0), 91 (57.7).

### 3-Ethoxy-6-methylphthalid (**14c**; $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$ , 192.2)

Ausb.: 95.5% (mit 6% **16c**); Schmp.: 86 °C (aus PE);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz):  $\delta = 1.28$  (t;  $J = 6.9$  Hz,  $-\text{CH}_3$ ), 2.44 (s; 6- $\text{CH}_3$ ), 3.81 und 3.94 (mc; je 1 H von  $\text{OCH}_2$ ), 6.31 (s; 3-H), 7.43 (d;  $J = 8$  Hz, 4-H), 7.48 (d;  $J = 8$  Hz, 5-H), 7.64 (s; 7-H) ppm; MS (70eV):  $m/z$  (%) = 192 [ $M^+$ ] (9.9), 164 (10.2), 163 (12.7), 147 (100), 133 (29.3), 119 (47.1), 104 (19.2), 91 (37.9).

### 3-Methoxy-7-methylphthalid (**13d**; $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3$ , 178.2)

Ausb.: 90% (mit 2% **15d**); Schmp.: 68–69 °C (aus PE);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz):  $\delta = 2.66$  (s; 7- $\text{CH}_3$ ), 3.60 (s;  $\text{OCH}_3$ ), 6.19 (s; 3-H), 7.32 (d;  $J = 8$  Hz, 6-H), 7.35 (d;  $J = 8$  Hz, 4-H), 7.53 (t;  $J = 8$  Hz, 5-H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta = 17.27$  (q;  $\text{CH}_3$ ), 56.45 (q;  $\text{OCH}_3$ ), 102.09 (d; C-3), 120.71 (d; C-4), 124.48 (s; C-7'), 132.45 (d; C-6), 134.05 (d; C-5), 139.51 (s; C-7), 145.12 (s; C-3'), 168.74 (s; C-1) ppm; MS (70eV):  $m/z$  (%) = 178 [ $M^+$ ] (70.1), 177 (32.2), 150 (4.1), 147 (100), 134 (5.7), 119 (86.0), 105 (19.0), 103 (12.1), 91 (86.1); IR  $1761\text{ cm}^{-1}$  (CO).

Nach 14 stündigem Erhitzen ohne Zusatz von  $p\text{-TsSO}_3\text{H}$  fand nur wenig Umsatz zu **13d** statt.

### 3-Ethoxy-7-methylphthalid (**14d**; $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$ , 192.2)

Ausb.: 95%, weniger als 4% **16d** enthaltend; Schmp.: 65–67 °C (aus PE);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz):  $\delta = 1.24$  (t;  $J = 7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2.60 (s; 7- $\text{CH}_3$ ), 3.77 und 3.89 (mc; je 1 H von  $\text{OCH}_2$ ), 6.22 (s; 3-H), 7.26 (d;  $J = 8$  Hz, 6-H), 7.30 (d;  $J = 8$  Hz, 4-H), 7.48 (t;  $J = 8$  Hz, 5-H) ppm; MS (70eV):  $m/z$  (%) = 192 [ $M^+$ ] (17.1), 164 (3.7), 163 (23.3), 147 (100), 133 (11.0), 119 (74.1), 104 (11.2), 91 (58.1).

### Umsetzung der Phthalaldehydsäuren **11** mit $\text{CH}_2\text{N}_2$

Ca. 0.2 g der Aldehydsäuren **11a** bis **d** wurden mit überschüssiger etherischer Diazomethanlösung unter Beigabe von ca. 1 ml  $\text{CH}_3\text{OH}$  versetzt. Nach vollständiger Lösung der Hydroxyphthalide wurde noch so viel  $\text{CH}_2\text{N}_2$  zugesetzt, daß die Lösung gelblich gefärbt war. Nach 14-stündiger Verweilzeit im Kühlschrank wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand durch Kugelrohrdestillation (Sdp.  $\sim 75$  °C/0.3 torr) gereinigt. Die Prüfung auf Reinheit erfolgte durch Schichtchromatographie.

### 2-Formyl-6-methylbenzoesäuremethylester (**15d**; $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3$ , 178.2)

Einziges Produkt bei Abbruch der Reaktion nach 5 h; Öl;  $n_D^{24} = 1.5329$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz):  $\delta = 2.35$  (s;  $\text{CH}_3$ ), 3.95 (s;  $\text{OCH}_3$ ), 7.46 (mc; 2H, 4-H, 5-H), 7.67 (mc; 3-H), 9.96 (s; CHO) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$ :

$\delta = 18.80$  (q; CH<sub>3</sub>); 52.57 (q; OCH<sub>3</sub>), 121.81 (s; C-1), 128.97 (d; C-3), 129.67 (d; C-5), 133.44 (s; C-2), 135.90 (d; C-4), 136.18 (s; C-6), 169.02 (s; CO<sub>2</sub>), 190.65 (d; CHO) ppm; MS (70eV):  $m/z$  (%) = 178 [M] (18.5), 163 [M-CH<sub>3</sub>] (36.4), 150 [M-CO] (63.3), 147 [M-CH<sub>3</sub>O] (89.2), 119 [M-CH<sub>3</sub>O-CO] (89.8), 118 [M-CH<sub>3</sub>OH-CO] (100), 105 (12.1), 91 (88.0).

**6-Methyl-2-oxiranyl-benzoesäuremethylester (17d; C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>, 192.2)**

Zu 20% im Reaktionsgemisch nach 14-stündigem Einwirken von Diazomethan auf **11d** neben 80% **15d** enthalten;  $R_f = 0.45$  für beide Substanzen auf Kieselgel (Laufmittel: Benzol/EtOH = 40/1); Zuordnung der Signale durch Spektrenvergleich. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz):  $\delta = 2.33$  (s; CH<sub>3</sub>), 2.66 (ABX;  $J = 5.4/2.5$  Hz, 1 H von CH<sub>2</sub>), 3.08 (ABX;  $J = 5.4/3.9$  Hz, 1 H von CH<sub>2</sub>), 3.91 (s; OCH<sub>3</sub>), ~ 3.94 (dd;  $J = ?$ , CH), 7.12 (d;  $J = 7.9$  Hz, 5-H), 7.13 (d;  $J = 7.9$  Hz, 3-H), 7.28 (t;  $J = 7.9$  Hz, 4-H) ppm.

**6-Methyl-2-(2-oxopropyl)-benzoesäuremethylester (18d; C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>, 206.2)**

Isoliert als Öl aus der hinteren Fraktion (anteilig zu 26%) durch Schichtchromatographie auf Kieselgel (Mehrfachentwicklung;  $R_f = 0.19$  in Benzol/C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH = 50/1) nach 6-stündigem Einwirken von konzentrierter CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>-Lösung auf **11d**. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz):  $\delta = 2.11$  (s; COCH<sub>3</sub>), 2.34 (s; 6-CH<sub>3</sub>), 3.71 (s; ArCH<sub>2</sub>), 3.84 (s; OCH<sub>3</sub>), 7.01 (d;  $J = 7.4$  Hz, 5-H), 7.12 (d;  $J = 7.4$  Hz, 3-H), 7.25 (t;  $J = 7.9$  Hz, 4-H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR:  $\delta = 20.32$  (q; CH<sub>3</sub>), 29.28 (q; COCH<sub>3</sub>), 49.04 (t; ArCH<sub>2</sub>), 51.82 (q; OCH<sub>3</sub>), 128.41 (d; C-5), 129.49 (d; C-3); 129.95 (d; C-4), 132.60 (s; C-1), 133.23 (s; C-2), 136.43 (s; C-6), 169.62 (s; COOCH<sub>3</sub>), 205.61 (s; COCH<sub>3</sub>) ppm (Zuordnung durch Spektrenabschätzung); MS (70eV):  $m/z$  (%) = 206 [M] (3.0), 177 [M-CHO] (11.3), 175 [M-OCH<sub>3</sub>] (26.0), 174 [M-CH<sub>3</sub>OH] (72.9), 164 [M-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O] (19.0), 163 [M-CH<sub>3</sub>CO] (11.3), 147 [M-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>] (18.6), 133 (36.5), 132 [M-OCH<sub>3</sub>-COCH<sub>3</sub>] (100), 105 [C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>O] (23.0); IR: 1725 cm<sup>-1</sup> (CO).

**3-Methoxy-4-methylphthalid (13a)**

Einziges Produkt nach 14-stündiger Reaktion von **11a** mit CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>; <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum und Massenspektrum entsprechen.

**2-Formyl-5-methyl-benzoesäuremethylester (15c; C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>, 178.2) und 5-Methyl-2-oxiranyl-benzoesäuremethylester (17c; C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>, 192.2)**

Isoliert nach 15 stündiger Reaktion von **11c** mit CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> als Gemisch (71% Ausb.) durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Benzol/C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH = 50/1;  $R_f = 0.54$ ). Zusammensetzung: 72% **15c** und 28% **17c** laut <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum. **15c**: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz):  $\delta = 2.40$  (s; CH<sub>3</sub>), 3.92 (s; OCH<sub>3</sub>), 7.39 (d;  $J = 7.9$  Hz, 4-H), 7.70 (s; 6-H), 7.80 (d;  $J = 7.9$  Hz, 3-H), 10.50 (s; CHO) ppm.

**17c**: wurde ohne Beimengung von **15c** nach Einwirken von konzentrierter CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>-Lösung (6 h) auf **11c** durch Schichtchromatographie isoliert. Ausb.: 17%; Öl; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz):  $\delta = 2.35$  (s; CH<sub>3</sub>), 2.56 (ABX;  $J = 5.9/2.5$  Hz, 1 H von CH<sub>2</sub>), 3.17 (ABX;  $J = 5.9/4.4$  Hz, 1 H von CH<sub>2</sub>), 3.89 (s; OCH<sub>3</sub>), 4.52 (dd;  $J = 4.4/2.5$  Hz, CH), 7.30 (d;  $J = 7.9$  Hz, 4-H), 7.34 (d;  $J = 7.9$  Hz, 3-H), 7.78 (s; 6-H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR:  $\delta = 20.93$  (q; CH<sub>3</sub>), 51.00 (t; CH<sub>2</sub>), 51.40 (d; CH), 52.03 (q; OCH<sub>3</sub>), 121.87 (s; C-1), 125.22 (d; C-3), 130.96 (d; C-6), 133.60 (d; C-4), 137.28 (s; C-2), 137.44 (s; C-5) ppm; MS (70eV):  $m/z$  (%) = 192 [M] (2.9), 177 [M-CH<sub>3</sub>] (3.3), 162 [M-CH<sub>2</sub>O] (44.9), 160 [M-CH<sub>3</sub>OH] (18.1), 147 [M-CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>OH] (100), 133 [M-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>] (16.7), 132 (9.4) 119 (27.9), 105 (19.6), 91 (24.4).

**5-Methyl-2-(2-oxopropyl)-benzoesäuremethylester (18c; C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>, 206.2)**

Erhalten aus der hinteren Fraktion ( $R_f = 0.38$ ) bei der Isolierung von **17c** durch Mehrfachentwicklung des Chromatogramms als Öl; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz):  $\delta = 2.22$  (s; COCH<sub>3</sub>), 2.35 (s; 5-CH<sub>3</sub>), 3.82 (s;

OCH<sub>3</sub>), 4.02 (s; ArCH<sub>2</sub>), 7.05 (d;  $J = 7.9$  Hz, 3-H), 7.27 (d;  $J = 7.9$  Hz, 4-H), 7.82 (s; 6-H) ppm (Zuordnung durch NOE); <sup>13</sup>C-NMR:  $\delta = 20.89$  (q; CH<sub>3</sub>), 29.73 (q; COCH<sub>3</sub>), 49.27 (t; ArCH<sub>2</sub>), 51.85 (q; OCH<sub>3</sub>), 128.89 (s; C-1), 131.58 (d; C-4), 132.34 (d; C-3), 133.19 (d; C-6), 133.80 (s; C-2), 137.00 (s; C-5), 167.49 (s; COOCH<sub>3</sub>), 206.00 (s; COCH<sub>3</sub>) ppm; MS (70eV):  $m/z$  (%) = 206 [M] (15.2), 177 (7.2), 175 (22.0), 174 (78.4), 164 (27.5), 163 (20.7), 147 (15.3), 133 (52.3), 132 (100), 105 (33.5); IR: 1721 cm<sup>-1</sup> (CO).

*2-Formyl-4-methyl-benzoesäuremethylester (15b; C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>, 178.2) und 4-Methyl-2-oxiranyl-benzoesäuremethylester (17b; C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>, 192.2)*

**11b** reagiert am langsamsten mit CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Ausb. der vorderen Fraktion nach Schichtchromatographie an Kieselgel ( $R_f = 0.57$ , Laufmittel: Benzol/C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH = 50/1) 74%, Zusammensetzung des Gemisches laut <sup>1</sup>H-NMR: 72% **15b** und 28% **17b**.

**15b**: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz):  $\delta = 2.42$  (s; CH<sub>3</sub>), 3.92 (s; OCH<sub>3</sub>), 7.40 (d;  $J = 7.9$  Hz, 5-H), 7.70 (s; 3-H), 7.85 (d;  $J = 7.9$  Hz, 6-H), 10.61 (s; CHO) ppm.

**17b**: Als einziges Produkt in der vorderen Fraktion der Schichtchromatographie bei 6-stündigem Einwirken von konzentrierterer CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>-Lösung auf **11b**. Ausb.: 40%; Öl; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz):  $\delta = 2.34$  (s; CH<sub>3</sub>), 2.56 (ABX;  $J = 5.9/2.46$  Hz, 1 H von CH<sub>2</sub>), 3.17 (ABX;  $J = 5.9/4.43$  Hz, 1 H von CH<sub>2</sub>), 3.86 (s; OCH<sub>3</sub>), 4.55 (dd;  $J = 4.43/2.46$  Hz, CH), 7.11 (d;  $J = 7.9$  Hz, 5-H), 7.26 (s; 3-H), 7.86 (d;  $J = 7.9$  Hz, 6-H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR:  $\delta = 21.52$  (q; CH<sub>3</sub>), 50.89 (t; CH<sub>2</sub>O), 51.41 (d; CH), 51.82 (q; OCH<sub>3</sub>), 125.68 (d; C-3), 125.71 (s; C-1), 128.04 (d; C-5), 130.58 (d; C-6), 140.36 (s; C-2), 143.61 (s; C-4), 167.04 (s; CO) ppm; MS (70eV):  $m/z$  (%) = 192 [M] (0.5), 177 (7.6), 162 (56.7), 160 (68.4), 147 (100), 133 (25.3), 132 (10.8), 119 (27.4), 105 (23.7), 91 (30.1).

Die hintere Fraktion (anteilig zu 26%;  $R_f = 0.33$ ) bestand aus einem Gemisch von zwei Substanzen mit Molekularpeaks bei 206 (14.6) und 192 (4.0).

*4-Methyl-2-(2-oxopropyl)-benzoesäuremethylester (18b; C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>, 206.2)*

Isoliert durch Mehrfachentwicklung der hinteren Fraktion von **17b** als Öl. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz):  $\delta = 2.25$  (s; COCH<sub>3</sub>), 2.35 (s; 4-CH<sub>3</sub>), 3.81 (s; OCH<sub>3</sub>), 4.03 (s; ArCH<sub>2</sub>), 6.97 (s; 3-H), 7.13 (d;  $J = 7.9$  Hz, 5-H), 7.92 (d;  $J = 7.9$  Hz, 6-H) ppm; MS (70eV):  $m/z$  (%) = 206 [M] (11.8), 177 (9.9), 175 (21.0), 174 (67.4), 164 (37.6), 163 (13.5), 147 (15.7), 133 (85.2), 132 (100), 105 (28.6).

*2-Formylbenzoesäuremethylester (15e; C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>, 164.2)*

Aus Phthalaldehydsäure (**11e**) nach 5-minütiger Reaktion mit CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>-Lösung als Öl. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz):  $\delta = 3.95$  (s; OCH<sub>3</sub>), 7.62 (mc; 2 H, 4- und 5-H), 7.91 und 7.93 (jeweils mc; 3- und 6-H), 10.60 (s; CHO) ppm; MS (70eV):  $m/z$  (%) = 164 [M] (8.9), 163 [M-H] (8.3), 149 [M-CH<sub>3</sub>] (46.2), 136 [M-CO] (82.2), 135 [M-CHO] (46.6), 133 [M-CH<sub>3</sub>O] (87.1), 132 [M-CH<sub>3</sub>OH] (19.1), 105 [M-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>] (100), 104 [M-CH<sub>3</sub>OH-CO] (71.4), 92 (61.4).

*2-Oxiranyl-benzoesäuremethylester (17e; C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>, 178.2)*

Isoliert durch Schichtchromatographie ( $R_f = 0.39$  in Benzol/EtOH = 50/1) nach 10-stündiger Reaktion von **11e** mit CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> als Öl (Ausb.: 34%). <sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz):  $\delta = 2.57$  (ABX;  $J = 5.9/2.96$  Hz, 1 H von CH<sub>2</sub>), 3.19 (ABX;  $J = 5.9/4.43$  Hz, 1 H von CH<sub>2</sub>), 3.89 (s; OCH<sub>3</sub>), 4.56 (dd;  $J = 4.43/2.96$  Hz, CH), 7.32 (t;  $J = 7.9$  Hz, 5-H), 7.45 (d;  $J = 7.9$  Hz, 3-H), 7.49 (t;  $J = 7.9$  Hz, 4-H), 7.96 (d;  $J = 7.9$  Hz, 6-H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR:  $\delta = 50.95$  (t; CH<sub>2</sub>O), 51.39 (d; CH), 52.02 (q; OCH<sub>3</sub>), 125.15 (d; C-3), 127.37 (d; C-5), 128.58 (s; C-1), 130.38 (d; C-6), 132.83 (d; C-4), 140.39 (s; C-2), 167.07 (s; CO) ppm; MS (70eV):  $m/z$  (%) = 163 [M-CH<sub>3</sub>] (2.9), 148 [M-CH<sub>2</sub>O] (55.3), 146 [M-CH<sub>3</sub>OH] (48.8), 133 [M-CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>O] (100), 119 (24.8), 105 (27.7), 91 (39.6).

*2-(2-Oxopropyl)-benzoesäuremethylester (18e; C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>, 192.2)*

Als Öl erhalten bei Mehrfachentwicklung der hinteren Fraktion ( $R_f = 0.17$ ) von **17e**. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz):  $\delta = 2.24$  (s; COCH<sub>3</sub>), 3.83 (s; OCH<sub>3</sub>), 4.07 (s; ArCH<sub>2</sub>), 7.17 (d;  $J = 7.9$  Hz, 3-H), 7.33 (t;  $J = 7.9$  Hz, 5-H), 7.46 (t;  $J = 7.9$  Hz, 4-H), 8.01 (d;  $J = 7.9$  Hz, 6-H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR:  $\delta = 29.82$  (q; COCH<sub>3</sub>), 49.65 (t; ArCH<sub>2</sub>), 51.93 (q; OCH<sub>3</sub>), 127.25 (d; C-5), 129.18 (s; C-1), 131.03 (d; C-4), 132.45 (d; C-6), 132.47 (d; C-3), 136.84 (s; C-2), 167.39 (s; COOCH<sub>3</sub>), 205.67 (s; COCH<sub>3</sub>) ppm; MS (70eV):  $m/z$  (%) = 192 [M] (7.1), 161 [M-OCH<sub>3</sub>] (19.9), 160 [M-CH<sub>3</sub>OH] (73.3), 150 (M-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O) (41.2), 133 [M-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>] (16.1), 119 (62.0), 118 [M-OCH<sub>3</sub>-COCH<sub>3</sub>] (100), 91 (41.3).

**Dank**

Für die Aufnahme der NMR-Spektren danke ich Frau S. Felsing, für die Aufnahme der Massenspektren den Herren J. Plangger und P. Unteregger. Besonder Dank für das Layout gilt Frau U. Haslinger.

**Literatur**

- [1] 20. Mitt., Neudeck HK (1995) Monatsh Chem (submitted)
- [2] Neudeck HK (Mitt in Vorbereitung)
- [3] Newman MS, Leegwater AL (1968) J Am Chem Soc **90**: 4410
- [4] Meyer A, Neudeck H, Schlögl K (1977) Chem Ber **110**: 1403
- [5] Francis JE, Doebel KJ, Schutte PM, Savarese EC, Hopkins SE, Bachmann EF (1979) Can J Chem **57**: 3326
- [6] Nakazaki M, Hirose Y, Shimizu T, Suzuki T, Ishii A, Makimura M (1980) J Org Chem **45**: 1428
- [7] Bunnett JF, Hauser ChF (1965) J Am Chem Soc **87**: 2214
- [8] Bertrand MP, Oumar-Mahamat H, Surzur JM (1985) Tetrahedron Lett **26**: 1209
- [9] Maklouf MA, Rickborn B (1981) J Org Chem **46**: 4810
- [10] Mc Alees AJ, Mc Crindle R, Sneddon DW (1977) J Chem Soc Perkin Trans I: 2030
- [11] Mori M, Chiba K, Inotsume N, Ban Y (1979) Heterocycles **12**: 921
- [12] Cowell A, Stille JK (1980) J Am Chem Soc **102**: 4193
- [13] Foa M, Frangalane F, Bencini E, Gardano A (1985) J Organometallic Chem: 293
- [14] Uemara M, Tokuyama S, Sakan T (1975) Chem Lett: 1195
- [15] Meyer N, Seebach D (1978) Angew Chem **90**: 553
- [16] Larock RC, Fellows CA (1982) J Am Chem Soc **104**: 1900
- [17] Sibi MP, Miah MAJ, Snieckus V (1984) J Org Chem **49**: 737
- [18] Commins DL, Brown JS (1986) J Org Chem **51**: 3566
- [19] Mazzocchi PH, Jing NY, Oda K (1992) Heterocycles **34**: 1483
- [20] Padwa A, Bullock WH, Norman BH, Perumattam J (1991) J Org Chem **56**: 4252
- [21] Noguchi M, Kakimoto S, Kawakami H, Kajigaeshi S (1985) Heterocycles **23**: 1085
- [22] Perkin WH, Stone JFS (1925) J Chem Soc **127**: 2275
- [23] Vögtle F, Grütze J, Nätcher R, Wieder W, Weber E, Grün R (1975) Chem Ber **108**: 1694
- [24] Achenbach H, Mühlendorf A (1985) Z Naturforsch **40b**: 426
- [25] Weeks DP, Field FH (1986) J Org Chem **51**: 3566
- [26] C-13 NMR-Database, Sadtler Research Lab, Philadelphia, PA

Received August 22, 1995. Accepted (revised) September 25, 1995