Synthese von 6'.7'-Dimethylnapht-(2'.3')-imidazol-4.5

# Einfache Darstellungsmethode des Zwischenprodukts 2.3-Dihydroxy-6.7-dimethylnaphtalin

Synthesis of 6',7'-Dimethyl-naphto-(2',3')-imidazole-4,5 A Convenient Method for the Preparation of the Intermediate 2,3-Dihydroxy-6,7-dimethyl-naphtalene

#### PAUL RENZ

Lehrstuhl für Biologische Chemie und Ernährungswissenschaft der Universität Stuttgart-Hohenheim

(Z. Naturforsch. 26 b, 701—703 [1971]; eingegangen am 30. März 1971)

2-Hydroxy-6,7-dimethyl-naphtalene is sulfonated to 2-Hydroxy-6,7-dimethyl-naphtalene 3-sulfonic acid at  $100^{\circ}$ . On fusion of this sulfonic acid with potassium hydroxide 2,3-Dihydroxy-6,7-dimethyl-naphtalene is obtained. The structure of this compound was proved by nuclear magnetic resonance spectroscopy. The latter compound is a good starting material for the synthesis of 6',7'-Dimethyl-naphto-(2',3')-imidazole-4,5 the base of a new vitamin  $B_{12}$ -analogue, which was biosynthetically prepared recently.

Vitamin B<sub>12</sub> enthält als Base das 5.6-Dimethylbenzimidazol (1). Kürzlich <sup>1</sup> gelang uns die Synthese des bisher noch nicht beschriebenen Benzo-Analogen von (1), des 6'.7'-Dimethylnapht-(2'.3')-imidazol-4.5 (2). Durch Zugabe von 2 zu Fermentationen mit *Propionibacterium shermanii* konnte ein neues Vitamin B<sub>12</sub>-Analogon hergestellt werden, das anstelle von 1 die Base 2 enthält <sup>1</sup>.

Die Darstellung von 2 erfolgte gemäß Schema 1 ausgehend von dem von HAWORTH et al. <sup>2</sup> beschriebenen 2.3-Dimethoxy-6.7-dimethylnaphtalin 3. Da die Synthese von 3 nach der von HAWORTH et al. <sup>2</sup> angegebenen Vorschrift 6 Stufen umfaßt und von teuren Ausgangsmaterialien ausgeht, versuchten wir, eine einfachere Methode zu finden, um zu 2 zu gelangen.

In dieser Veröffentlichung wird eine Methode beschrieben, wie man ausgehend von dem billig käuflichen 2.3-Dimethylnaphtalin zu 4 gelangen kann, das gemäß Schema 1 leicht in das gewünschte 2 überzuführen ist.

### Ergebnisse

2.3-Dimethylnaphtalin (6) kann mit konzentrierter Schwefelsäure zu 6.7-Dimethylnaphtalin-2-sulfonsäure (7) sulfoniert werden <sup>3</sup> (Schema 2). Durch KOH-Schmelze von 7 wird dieses in 6.7-Dimethyl-2-hydroxynaphtalin (8) umgewandelt <sup>4</sup>. Mit Schwefelsäure reagiert 8 bei 100° unter Bildung von 9, das bei der KOH-Schmelze in 4 übergeht.

Sonderdruckanforderungen an Doz. Dr. P. Renz, Lehrstuhl für Biologische Chemie und Ernährungswissenschaft der Universität Hohenheim, *D-7000 Stuttgart-Hohenheim*, Garbenstr. 30.

<sup>2</sup> R. D. HAWORTH u. C. R. MARVIN, J. chem. Soc. [London] 135, 1485 [1932].

<sup>3</sup> R. D. HAWORTH u. F. M. BOLAM, J. chem. Soc. [London] 1932, 2248.

<sup>4</sup> O. Kruber, Ber. dtsch. chem. Ges. 62, 3044 [1929].

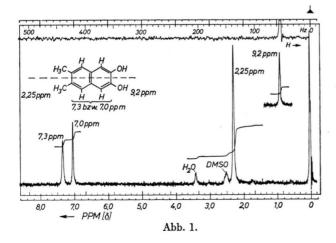
<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> P. Renz u. A. BAUER-DAVID, in Vorbereitung.

702 P. RENZ

Bei der Sulfonierung von 8 beobachtet man immer die Entwicklung einer gewissen Menge an SO<sub>2</sub>, was auf eine teilweise oxidative Zerstörung von 8 hindeutet. Dies kann man unterbinden, indem man die OH-Gruppe in 8 durch Methylierung schützt. Bei der KOH-Schmelze der entstandenen 2-Methoxy-6.7-dimethylnaphtalin-3-sulfonsäure entsteht unter gleichzeitigem Austausch der Sulfonsäure-Gruppe und der Methoxy-Gruppe ebenfalls 4. Da die Ausbeute an 4 jedoch nicht besser ist als bei direkter Sulfonierung von 8, bringt der Schutz der OH-Gruppe durch Methylierung keinen Vorteil.

Den Beweis für die Struktur von 4 erbrachte das Kernresonanz-Spektrum, das Abb. 1 zeigt. Wegen der p-Stellung der beiden Protonenpaare in den Positionen 1 und 4 bzw. 5 und 8 besitzt das Spektrum nur 2 Signale im Bereich der Aromaten-Protonen bei 7,0 und 7,3 ppm. Wäre die Sulfonierung von 8 in Stellung 1 erfolgt, so müßte das nach KOH-Schmelze isolierte Produkt wegen der Kopplung der in 3- und 4-Stellung vorhandenen Protonen ein komplizierteres Spektrum zeigen.

Ein weiterer Beweis für die bei 8 erfolgte Sulfonierung in 3-Stellung war der, daß der Schmelzpunkt



und Mischschmelzpunkt von 4 mit der Verbindung identisch war, die aus dem nach HAWORTH et al. <sup>2</sup> hergestellten 3 (Schema 1) durch Ätherspaltung gewonnen worden war.

#### Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.
Sulfonierung von 2-Hydroxy-6.7-dimethylnaphtalin

 $10~{\rm g}$  2-Hydroxy-6.7-dimethylnaphtalin (dargestellt nach l. c.  $^3$  und  $^4$  und aus 20-proz. Essigsäure umkristallisiert) werden mit 8 ml konz. Schwefelsäure 1,5 Stdn. bei  $100^{\circ}$  gehalten. Nach Lösen in 250 ml Wasser wird mit 50-proz. Natronlauge neutralisiert, auf  $5-10^{\circ}$  abgekühlt, die ausgefallene hellbraune Substanz abfiltriert und bei  $100^{\circ}$  getrocknet. Ausbeute 13,5 g (85% d. Th.).

#### 2.3-Dihydroxy-6.7-dimethylnaphtalin

10 g des Natriumsalzes der 2-Hydroxy-6.7-dimethylnaphtalin-3-sulfonsäure werden in einer Nickelschale mit 50 g KOH und 3 ml Wasser vermischt. Die Mischung wird auf dem Asbestnetz mit der nichtleuchtenden Flamme des Bunsenbrenners unter Umrühren mit einem Spatel erhitzt. Die Mischung wird nach 2 Min. flüssig und beginnt schwach zu schäumen. Die Temperatur, gemessen mit einem Thermometer, das in einer mit Paraffinöl gefüllten Eisenhülse steckt, muß 200-230° betragen. Nach weiteren 20 Min. hat das Schäumen nahezu aufgehört und die Schmelze ist dunkelbraun geworden. Man läßt nun erkalten, zerkleinert, löst in 200 ml Wasser und säuert mit 80 ml konz. Salzsäure an. Nach Abkühlen wird der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und bei 100° getrocknet. 7,4 g eines grauen Pulvers, das man mit 80 ml Toluol aufkocht und heiß filtriert. Aus dem Filtrat 1 g braune Kristalle. Nach Umkristallisieren aus 100 ml 10-proz. Essigsäure 700 mg. Durch Eindampfen der Toluol-Mutterlauge und Umkristallisieren des Rückstands aus 50 ml 10-proz. Essigsäure können weitere 100 mg gewonnen werden.

#### Chromatographische Reinigung des Rohprodukts

1 g des so vorgereinigten Rohprodukts wird in 10 ml Äthanol gelöst, die Lösung mit 10 g Kieselgel (Merck Nr. 7754, 0,05-0,2 mm, 70-325 mesh) versetzt und das Adsorbat getrocknet. Dieses wird dann auf eine Säule (16·3 cm) von Kieselgel gegeben, das in Petroläther (60-80°) aufgeschlämmt worden war. Elutionsmittel Petroläther/Äther = 75/25 (Vol./Vol.). Beim Auffangen von 10 ml-Fraktionen enthalten die Fraktionen 17-28 unumgesetztes 2-Hydroxy-6.7-dimethylnaphtalin (220 mg), die Fraktionen 32-50 das 2.3-Dihydroxy-6.7-dimethylnaphtalin (710 mg, 8,3% d. Th. bezogen auf eingesetztes 2-Hydroxy-6.7-dimethylnaphtalin-3-sulfonsaures Natrium). Schmp. 216-218°.

Ber. C 76,59 H 6,38, Gef. C 76,45 H 6,36. Die Elution obiger Verbindungen kann entweder durch Messen der Extinktion im Bereich zwischen 325 und 340 nm oder durch Dünnschichtchromatographie einiger  $\mu$ l von jeder Fraktion auf Kieselgel (DC-Fertigplatten ohne Fluoreszenzindikator, Merck) mit Toluol/Äthanol = 95/5 und Lokalisieren der Flecken unter der UV-Lampe verfolgt werden ( $R_f$ -Wert von 8: 0,47, von 4: 0,32).

#### 2-Methoxy-6.7-dimethylnaphtalin

8,6 g 2-Hydroxy-6.7-dimethylnaphtalin werden in 100 ml 10-proz. KOH gelöst. Unter Rühren tropft man 4,8 ml Dimethylsulfat zu. Nach beendeter Zugabe wird noch 30 Min. bei Zimmertemperatur weitergerührt und dann 30 Min. im siedenden Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wird das Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. 4,4 g Rohprodukt. Aus dem Filtrat kann nach Ansäuern unumgesetztes Ausgangsprodukt zurückgewonnen werden. Nach

Umkristallisieren aus absolutem Äthanol 3,5 g. Durch Lösen in Äther, Adsorption an Kieselgel und Chromatographie an einer kurzen Säule von Kieselgel mit Petroläther als Fließmittel 2,8 g (30% d. Th.). Schmp.  $105-106^{\circ}$ .

Ber. C 83,87 H 7,52, Gef. C 83,86 H 7,39.

Dr. Lin Tsai, Bethesda, U.S.A., danke ich für hilfreiche Diskussionen. Doz. Dr. B. Föhlisch, Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart, bin ich für die Aufnahme der NMR-Spektren und Hilfe bei der Interpretation Dank schuldig. Ferner danke ich Frau Andrée Bauer-David und Frl. Carmen Varela-Blanco für ihre Mithilfe bei der Durchführung der Versuche. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

## Substituent Effect on Reactivity of Alkyl Thiolacetates

F. DUTKA, A. F. MÁRTON, and P. VINKLER

Central Research Institute for Chemistry of the Hungarian Academy of Sciences, Budapest, Hungary

(Z. Naturforsch. 26 b, 703-707 [1971]; received March 29, 1971)

Kinetics of catalyzed acyl group exchange between acetic-1-14C anhydride and alkyl thiolacetates was investigated. The exchange is not accompanied by chemical reaction and demonstrates the full equivalency of anhydride acyl groups in the process. The rate of exchange is lowered by increasing branching rather than lengthening in S-alkyl substituents. The role of catalyst and structures of possible intermediates are interpreted. Upon existing linear structure-reactivity relationship a common mechanism involving sulfur atom as the reaction site seems to be operative.

The effects of variations in structure upon rates of hydrolysis have been reported for a number of alkyl acetates and thiolacetates. Although these studies allow some generalization to be made <sup>1</sup>, the comparative kinetics of ester and thiolester reactions are not well understood. There are also some differences in views on the effect of the S-alkyl group on thiolester reactivity <sup>2</sup>, <sup>3</sup>.

Independent of the order of thiol components, alkyl thiolacetates tend to undergo acyl exchange with acetic-1-14C anhydride in nitromethane by the catalytic effect of Lewis acids. Under the same

experimental conditions, primary and secondary alkyl acetates are unreactive towards acetic anhydride <sup>4</sup> while tertiary acetates suffer a chemical change simultaneously with the isotopic exchange <sup>5</sup>. This finding shows a marked difference in acetate and thiolacetate reactivity and offers further possibility to obtain a better understanding of the chemical properties of thiolesters.

The present paper deals with studies on the kinetics and mechanism of acyl group exchange as well as on structure-reactivity relationship.

Sonderdruckanforderungen an Dr. F. DUTKA, Zentralforschungsinstitut für Chemie d. Ungarischen Akademie d. Wissenschaften, *Budapest II.*, Pusztaszeri üt 57-69.

<sup>1</sup> K. A. CONNORS and M. L. BENDER, J. org. Chemistry 26, 2498 [1961].

<sup>2</sup> P. N. RYLANDER and D. S. TARBELL, J. Amer. chem. Soc. **72**, 3021 [1950].

<sup>3</sup> L. H. Noda, S. A. Kuby, and H. A. Lardy, J. Amer. chem. Soc. 75, 913 [1953].

L. ÖTVÖS, F. DUTKA, and H. TÜDÖS, Acta chim. Acad. Sci. Hung. 43, 53 [1965].

<sup>5</sup> F. DUTKA and A. F. MÁRTON, Z. Naturforsch. 24 b, 1664 [1969].