2373. J. Knabe und G. Grund*)

Zur Konstitution eines Kondensationsproduktes aus Homophthalsäurehalbesterchlorid

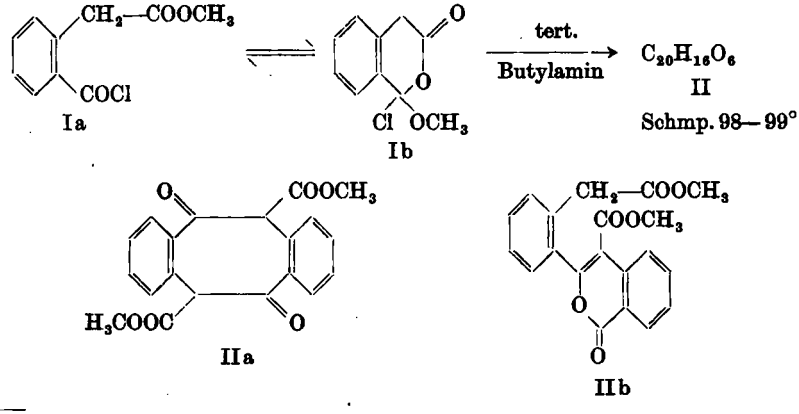
1. Mitt.: Alkalispaltung, Halolyse und saure Hydrolyse

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der TH Braunschweig

(Eingegangen am 1. April 1964)

Für die Synthese von N-tert. Butylisochinolinderivaten benötigten wir ein Homophthalsäurehalbester-tert. butylamid. Während sich aus o-Carbomethoxyphenylessigsäure über das Säurechlorid mit tert. Butylamin glatt o-Carbomethoxy-phenylacetyl-N-tert. butylamid gewinnen ließ[1]), entsteht bei der analogen Umsetzung von o-Carboxyphenylessigsäuremethylester in 55proz. Ausbeute**) überraschenderweise eine gut kristallisierende N-freie Verbindung vom Schmp. 98—99°, die nach Analyse und Molekulargewichtsbestimmung die Formel $C_{20}H_{16}O_6$ hat (UV-Spektrum s. Abb. 6; NMR-Spektrum s. Abb. 7). Die farblosen Kristalle sind in Wasser und verdünnten Säuren, sowie in kalter und heißer Natriumcarbonatlösung praktisch unlöslich, in verdünnter Natronlauge geht die Substanz beim Erhitzen langsam in Lösung. Aus der farblosen Lösung erhält man beim Ansäuern jedoch nicht die Verbindung vom Schmp. 98—99° zurück, sondern Homophthalsäure.

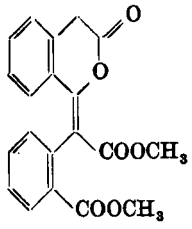
Für ein Kondensationsprodukt der Summenformel $C_{20}H_{16}O_6$ kommen die Strukturen IIa—d in Betracht, deren Entstehung sich entweder aus dem Säurechlorid Ia oder aus der tautomeren cycloacetalartigen Pseudoesterform Ib zwanglos ableiten läßt.



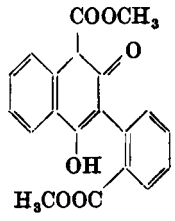
*) Aus der Dissertation *G. Grund*, Braunschweig 1963.

**) Die Gesamtausbeute ist noch höher, da gleichzeitig eine ölige Verbindung entsteht, die wir auf Grund ihrer Eigenschaften für ein Stereoisomer des Kondensationsproduktes halten.

[1]) *J. Knabe* und *G. Grund*, Arch. Pharmaz. *296*, 820 (1963).



IIc

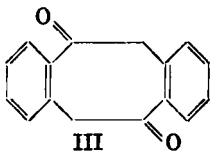


IId

Zur Klärung der Konstitution des N-freien Kondensationsproduktes II haben wir umfangreiche Untersuchungen durchgeführt. Es hat sich jedoch gezeigt, daß keine der Strukturen IIa—d sich mit allen chemischen und spektroskopischen Befunden vollkommen in Einklang bringen läßt, so daß zur Konstitutionsaufklärung des Kondensationsproduktes weitere Untersuchungen in Angriff genommen wurden. Am besten mit allen chemischen Befunden stimmt die Formulierung als Achtringverbindung (IIa) überein, die wir als Arbeitsformel unseren Untersuchungen zugrundegelegt haben.

1. Alkalispaltung

Der Nachweis der Konstitution IIa für das Kondensationsprodukt erschien zunächst verhältnismäßig einfach. Als β-Ketoester sollte sich IIa entweder durch Ketonspaltung mit verdünnter Lauge oder durch saure Verseifung und anschließende Decarboxylierung in das von *Wawzonek*[2]) auf anderem Wege dargestellte Dibenzocyclooctadion III überführen lassen. Beim Versuch der Ketonspaltung mit 2 n methanol. KOH erfolgte jedoch unter Verbrauch von 4 Mol Lauge quantitativ Aufspaltung des Kondensationsproduktes in 2 Mol Homophthalsäure. Die gleiche Reaktion trat bei mehrtägigem Schütteln mit 0,5 n NaOH bei Raumtemperatur ein. Nach 4 Tagen war fast das gesamte Kondensationsprodukt in Lösung gegangen; als einzige Verbindung wurde auch hier Homophthalsäure erhalten.



III

2. Halolyse

Da auch die Verseifung mit Säuren nicht zu dem gewünschten Dion führte (s. u.), wurde als schonende und selektive Methode die Spaltung der Estergruppen durch Halolyse versucht. Nach *Taschner* und *Liberek*[3]) lassen sich insbesondere Carbonsäuremethylester durch Kochen mit wasserfreiem Lithiumjodid in Pyridin in guter Ausbeute spalten. Das Kondensationsprodukt wurde in gleicher Weise behandelt. Bei der Aufarbeitung wurde aus Aceton/Petroläther in 72proz. Ausbeute eine farblose kristalline Säure der Formel $C_{17}H_{14}O_5$ gewonnen. Die alkalimetrische

[2]) *St. Wawzonek*, J. Amer. chem. Soc. *62*, 745 (1940).
[3]) *E. Taschner* und *B. Liberek*, Ann. Soc. chim. Polonor. *30*, 323 (1956); ref. C. *1960*, 2484.

Titration ergab das Vorliegen einer Dicarbonsäure vom Mol.-Gew. 303 (ber. 298,3). Das Halolyseprodukt hat ein UV-Spektrum mit 2 Maxima bei 227 und 280 mμ, im IR-Spektrum sind 2 Carbonylbanden bei 1705 und 1670 K vorhanden (Abb. 1).

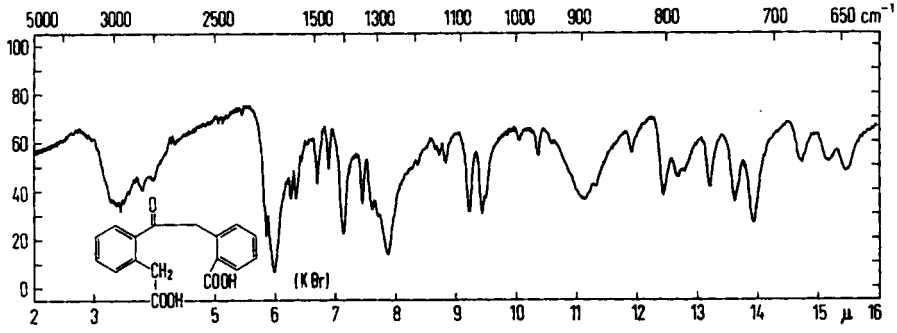
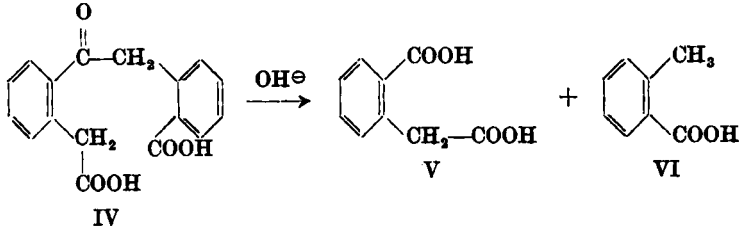


Abb. 1. IR-Spektrum von o-(o-Carboxyphenylacetyl)-phenylessigsäure (IV)

Die Struktur des Halolyseproduktes als o-(o-Carboxyphenylacetyl)-phenylessigsäure (IV) läßt sich aus der Formulierung IIa ableiten, wenn man annimmt, daß nach Verseifung der beiden Estergruppen auf der einen Seite des Moleküls Decarboxylierung, auf der anderen Seite Säurespaltung eingetreten ist. Auch aus IIb und IIc kann das gleiche Spaltprodukt hervorgehen, wenn unter den Reaktionsbedingungen eine Öffnung des Enol-lacton-ringes erfolgt.



Das Halolyseprodukt IV ist eine phenyloge β-Ketosäure und außerdem ein Derivat des Desoxybenzoins. Es sollte sich daher mit Alkali spalten lassen. In der Literatur[4]) ist die Spaltung von Desoxybenzoin mit 70proz. Lauge in Benzoesäure und Toluol beschrieben. Aus dem Halolyseprodukt IV entstehen bei der Alkalispaltung Homophthalsäure (V) und o-Toluylsäure (VI) im Verhältnis 1 : 1. Die beiden Säuren ließen sich durch Chloroform, in dem nur die o-Toluylsäure löslich ist, leicht trennen, außerdem konnte die o-Toluylsäure aus dem Säuregemisch durch Sublimation abgetrennt werden. Beide Säuren stimmten in allen Konstanten mit authentischen Verbindungen überein.

[4]) *E. Knoevenagel* und *J. Arndts*, Ber. dtsch. chem. Ges. *35*, 1983 (1902).

3. Saure Hydrolyse

Bei Umsatz des Kondensationsproduktes II mit konz. Salzsäure im Rohr bei 160—170° wurden feine Kristallnadeln und eine rötliche zusammengesinterte Masse erhalten. Beide Produkte sind identisch. Sie fielen aus Dimethylformamid/Wasser in feinen farblosen Nadeln an. Das Rohr wies beim Öffnen einen erheblichen Druck auf, der auf Decarboxylierung eines Zwischenproduktes schließen ließ. Die Elementaranalyse des Hydrolyseproduktes ergab die Summenformel $C_{17}H_{10}O_3$ (262,3); eine Mol.-Gew.-Bestimmung nach *Rast* war nur von bedingtem Wert, da sich die Substanz nicht vollständig in Kampfer löste. Der gefundene Wert von 277 mußte demnach etwas zu hoch sein. Das IR-Spektrum (Abb. 2) zeigt außer einer breiten OH-Bande eine Carbonyl-Bande bei 1690 K, die nach Verätherung der freien OH-Gruppe (VIII) bei 1730 K (Abb. 3) erscheint (Lacton). Da die Ausbeuten an diesem Hydrolyseprodukt bei größeren Ansätzen im Einschlußrohr schlecht waren, wurden die Versuchsbedingungen variiert und dabei gefunden, daß die gleiche Verbindung beim Erhitzen des Kondensationsproduktes II mit 65proz. Schwefelsäure auf 140° im offenen Gefäß auch bei größeren Ansätzen in fast

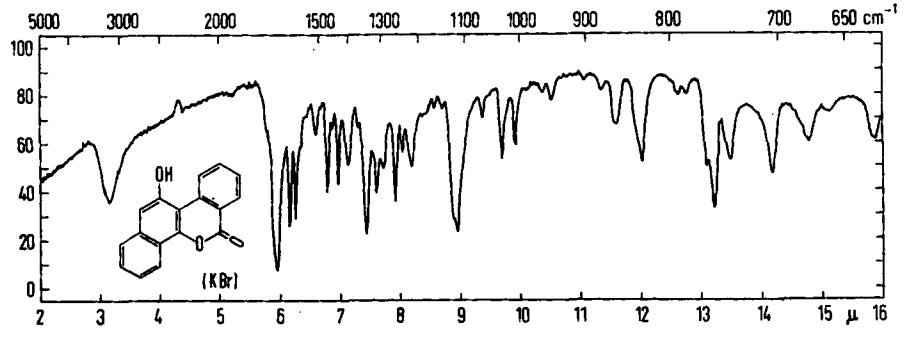


Abb. 2. IR-Spektrum von 5-Hydroxy-3,4;7,8-dibenzocumarin (VII)

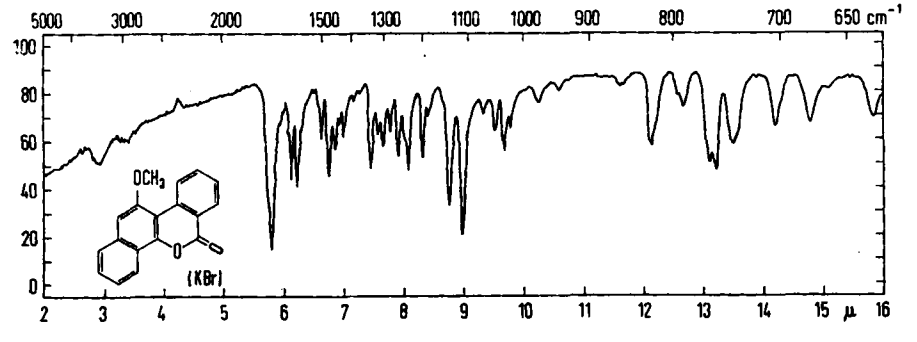


Abb. 3. IR-Spektrum von 5-Methoxy-3,4;7,8-dibenzocumarin (VIII)

quantitativer Ausbeute entsteht. Der niedrige Wasserstoffgehalt der neuen Verbindung spricht dafür, daß es sich um ein aromatisches Produkt handelt. Auf Grund der Elementaranalyse, des IR- und UV-Spektrums (Abb. 4) sehen wir das Hydrolyseprodukt als 5-Hydroxy-3,4; 7,8-dibenzocumarin (VII) an, das man auch als 2'-Hydroxy-naphtho-(3',4'; 3,4)-isocumarin bezeichnen kann. Die Bildung des Hydrolyseproduktes VII aus dem Kondensationsprodukt II verläuft eventuell über das Halolyseprodukt IV, denn aus diesem entsteht beim Erhitzen mit 65proz. Schwefelsäure praktisch quantitativ VII. Je nach dem Verlauf der Lactonisierung kann dem Hydrolyseprodukt in Hinsicht auf die freie Phenolgruppe die Konstitution eines α- oder β-Naphtholderivates zukommen. Die Entscheidung für die Annahme der β-Naphtholkonstitution, die später auch chemisch bewiesen wurde, konnte durch Vergleich mit den UV-Spektren von α- und β-Naphthol getroffen werden. Es bildet sich nur das Lacton VII, das Isomer mit dem Lactonring zur β-OH- und freier α-OH-Gruppe konnte bei unseren Untersuchungen niemals aufgefunden werden.

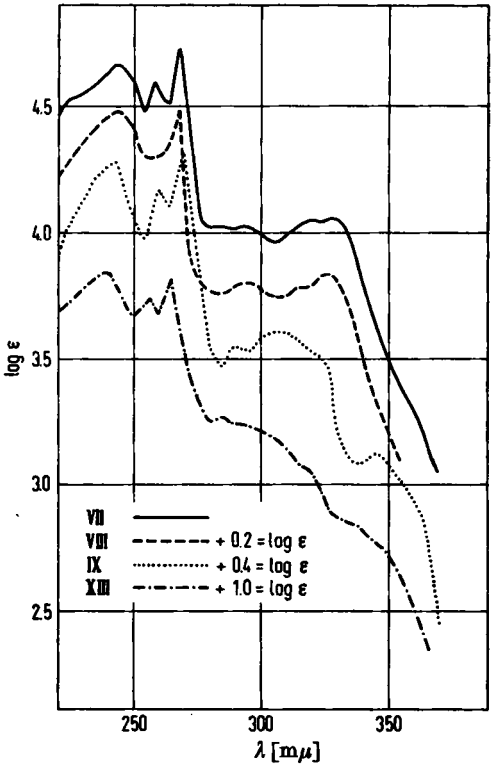
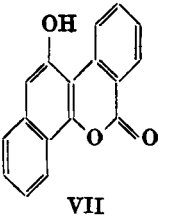


Abb. 4. UV-Spektren von 5-Hydroxy-3,4; 7,8-dibenzocumarin (VII) und Derivaten VIII, IX und XIII

Der Nachweis der phenolischen Hydroxylgruppe in VII erwies sich zunächst als schwierig, denn VII ergibt mit Eisen(III)-chlorid keine Färbung und läßt sich auch nur unter Einhaltung bestimmter Bedingungen mit einem Diazoniumsalz kuppeln: mit einer Lösung von diazotiertem Badional®, die kein überschüssiges Natriumnitrit enthält, entsteht eine blutrote Färbung. Ist Natriumnitrit im Überschuß vorhanden, so bleibt die Farbbildung aus. VII reduziert ammoniakalische Silbersalzlösung, Kaliumpermanganat wird in alkalischer Lösung in der Kälte spontan reduziert, Fehlingsche Lösung beim Kochen. Um den phenolischen Charakter des Hydrolyseproduktes zu erhärten, wurde VII in methanol. Lösung mit ätherischer Diazomethanlösung umgesetzt.



VII

Es entsteht der kristalline Methyläther VIII, der gegen Alkali stabil ist. Das NMR-Spektrum (Abb. 5) *) läßt sich gut mit der Struktur VIII vereinbaren. Beim Erhitzen von VIII mit konz. Mineralsäuren tritt Ätherspaltung ein und VII wird zurückerhalten.

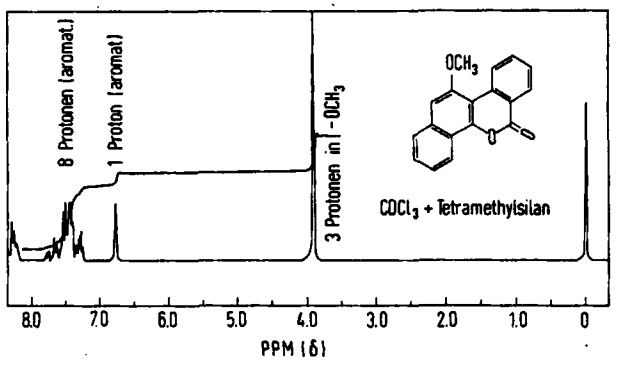
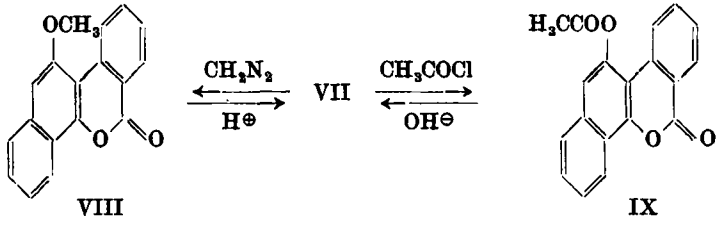


Abb. 5. NMR-Spektrum von 5-Methoxy-3,4;7,8-dibenzocumarin (VIII); gemessen in $CDCl_3$. Tetramethylsilan als innerer Standard



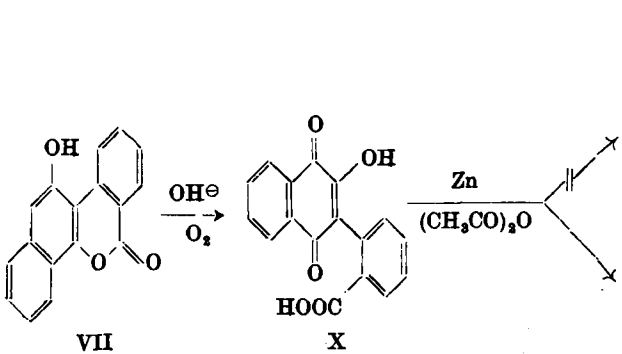
Die phenolische Hydroxylgruppe von VII läßt sich mit Acetylchlorid in Pyridin glatt acylieren. Aus Dimethylformamid/Wasser fällt die Acetylverbindung IX in Nadeln an. Im IR-Spektrum befindet sich neben der Lacton- (1725 K) bei 1750 K eine Ester-Carbonylbande.

Als Hydroxycumarin löst sich VII leicht in Laugen, und zwar unter Bildung einer anfangs schwachroten Lösung, die beim Stehen schnell eine blutrote Farbe annimmt. Säuert man die schwachrote Lösung sofort wieder an, so erhält man das Ausgangsprodukt unverändert zurück. Läßt man dagegen die alkalische rote Lösung einige Tage an der Luft stehen und verdünnt dann mit Wasser, so geht beim Ansäuern die Farbe der Lösung in Gelb über, und es scheiden sich nach einigen Std. gelbe Kristalle ab, die vor dem Schmelzen zu langen gelben Nadeln sublimieren. Die Elementaranalyse ergibt die Summenformel $C_{17}H_{10}O_5$, das IR-Spektrum zeigt

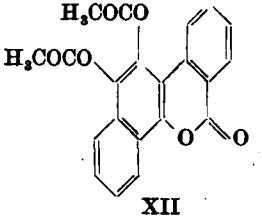
*) Für die Erlaubnis zur Messung der NMR-Spektren im Institut für Organische Chemie danken wir Herrn Prof. Dr. *Inhoffen*, für die Messung Herrn Dr. *Ritter*.

eine OH-Gruppe (um 3300 K, breit), eine aromatische Carboxylgruppe (1695 K) und eine chinoide Struktur (1660 K), worauf auch die gelbe Farbe der Substanz hindeutet. Es handelt sich bei dem Oxydationsprodukt um 2-Hydroxy-3-(o-carboxyphenyl)-1,4-naphthochinon (X). Durch Einleiten von Luft oder Sauerstoff in die alkalische Lösung von VII konnte die Bildung des Chinons X erheblich beschleunigt werden. Die Ausbeuten waren fast quantitativ.

Bei der reduktiven Acylierung des Chinons X analog *Radulescu* und *Gheorgiu*[5]) könnte das Triacetat XI oder das Diacetat XII entstehen. Die Bildung von XII sollte jedoch bevorzugt sein, weil nach Reduktion der Carbonyl- zur OH-Gruppe der Lactonringschluß als intramolekulare Acylierung vor der intermolekularen den Vorrang haben sollte. Es entsteht 5,6-Diacetoxy-3,4;7,8-dibenzocumarin (XII).

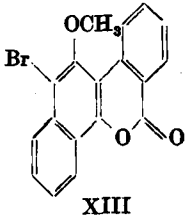


VII X XI



XII

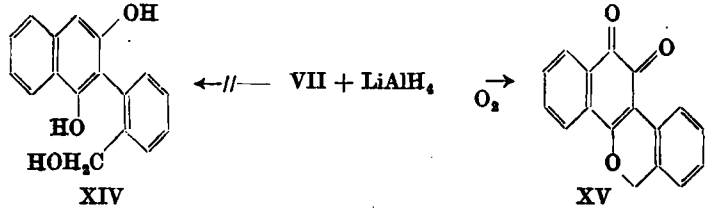
Das Hydrolyseprodukt VII und sein Äther VIII lassen sich glatt bromieren. Mit Brom in Eisessig entsteht aus VIII die erwartete Monobromverbindung XIII. Sie fällt nach Umkristallisation aus Eisessig in schwach rosafarbenen Nadeln an.



XIII

[5]) *D. Radulescu* und *Gh. Gheorgiu*, Ber. dtsch. chem. Ges. *60*, 189 (1927).

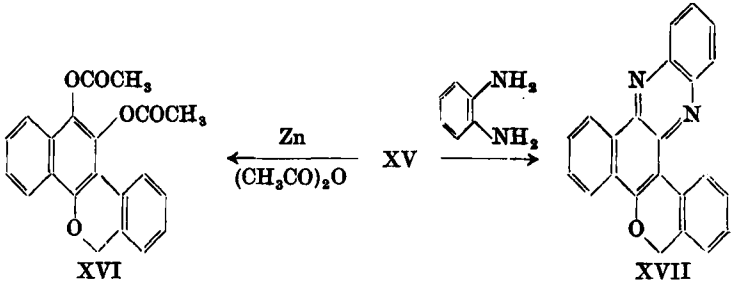
Bei der Reduktion mit Lithiumalanat sollte das Hydrolyseprodukt VII die Trihydroxyverbindung XIV ergeben, die dann acyliert werden könnte. Es zeigte sich aber, daß die Reaktion anders verläuft. Der Lactonring wird nicht gespalten, sondern die Carbonylgruppe zur Methylengruppe reduziert. Für einen analogen Verlauf der Lithiumalanatreduktion von Lactonen oder Säureanhydriden gibt es Beispiele in der Literatur[6]) [7]).



XIV XV

Beim Zersetzen des Reduktionsansatzes mit Eiswasser trat spontan Rotfärbung ein. Die Aufarbeitung ergab dunkelrote Kristalle, die nach der Elementaranalyse mit dem Ausgangsprodukt isomer sind. Die Farbe der Kristalle ließ eine o-chinoide Struktur vermuten. Das IR-Spektrum zeigt keine Lactoncarbonylbande mehr, jedoch zwei Banden bei 1695 K (schwach) und 1653 K (stark), die einer Chinon-Struktur zugeordnet werden können. XV gibt mit konz. Schwefelsäure eine intensive Grünfärbung, die für o-Chinone typisch sein soll[8]). Nach *Weygand* und *Csendes*[9]) geben o-Chinone mit Titan(III)-chlorid in methanolischer Pyridinlösung orange bis blutrote Färbungen, wobei das o-Chinon durch Titan(III)-chlorid zunächst zum Endiol reduziert wird. p-Chinone geben diese Reaktion nicht. Für die intensiven Färbungen sind Endiol-Komplexe mit 4-bindigem Titan verantwortlich. Das Umsetzungsprodukt XV gibt mit Titan(III)-chlorid eine blutrote Färbung.

Die reduktive Acylierung des o-Chinons XV nach *Radulescu* und *Gheorgiu*[5]) führt zum diacetylierten Isochromanderivat XVI, das aus Dimethylformamid/Wasser in farblosen Kristallen anfällt.



XVI XVII

[6]) *A. S. Bailey* und *C. R. Worthing*, J. chem. Soc. (London) *1956*, 4535.
[7]) *E. L. Anderson* und *F. G. Holliman*, J. chem. Soc. (London) *1950*, 1037.
[8]) *F. Kehrmann* und *M. Mattisson*, Ber. dtsch. chem. Ges. *35*, 344 (1902).
[9]) *F. Weygand* und *E. Csendes*, Chem. Ber. *85*, 45 (1952).

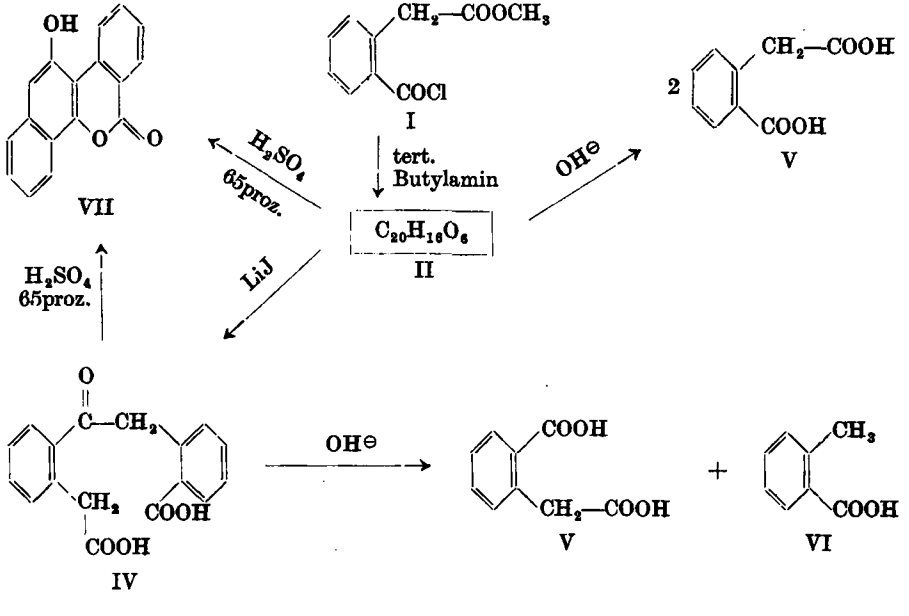
o-Chinone lassen sich nach *Hinsberg*[10]) mit o-Phenylendiamin zu gelb gefärbten, meist gut kristallisierenden Chinoxalinderivaten kondensieren. Die Umsetzung von XV mit o-Phenylendiamin führt zum gelben 3,4-Benzoisochromano-(3',4';1,2)-phenazin (XVII).

Die ungewöhnliche sekundäre Veränderung des Lithiumalanatreduktionsproduktes von VII konnte auch durch Vermeidung eines alkalischen Milieus bei der Aufarbeitung nicht ausgeschlossen werden. Auch bei saurer Aufarbeitung wurde 1',2'-o-Naphthochinon-(3',4';3,4)-isochroman (XV) erhalten.

Durch die vorliegenden Untersuchungen ist die Struktur des Hydrolyseproduktes VII bewiesen. Sie wurde inzwischen durch Synthese gesichert. Darüber soll demnächst berichtet werden.

Diskussion der Abbauergebnisse des Kondensationsproduktes II

Die Ergebnisse der Alkalispaltung, Halolyse und sauren Hydrolyse des Kondensationsproduktes lassen sich mit der Struktur IIa vereinbaren. Eine Übersicht über die Umsetzungen vermittelt das folgende Formelschema:



[10]) *O. Hinsberg*, Liebigs Ann. Chem. *237*, 327 (1887).

Das UV-Spektrum des Kondensationsproduktes (Abb. 6) hat Ähnlichkeit mit dem des symm. Dibenzosuberons[11]) oder dem eines unsymmetrisch substituierten Stilbenderivates und ist unserer Ansicht nach nur dann mit der Struktur IIa vereinbar, wenn die Verbindung zumindest teilweise als Enol vorliegt, wie man es von einem β-Ketoester erwarten sollte.

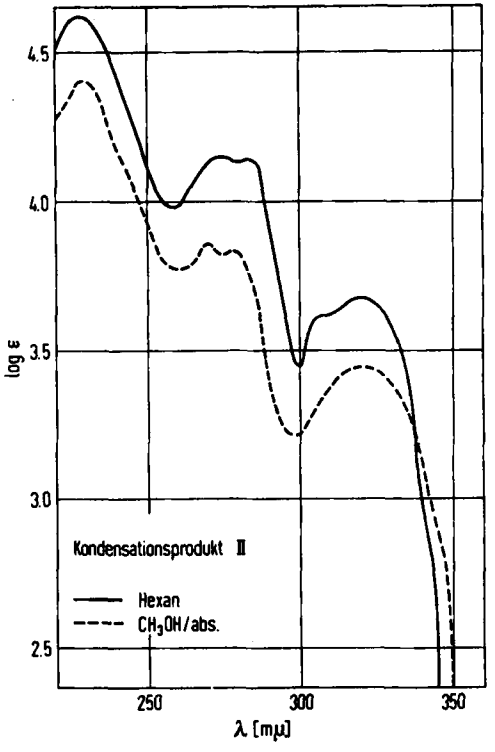


Abb. 6

UV-Spektrum des Kondensationsproduktes II: —— in Hexan; - - - - in Methanol

Aus dem gleichartigen Verlauf der UV-Spektren des Kondensationsproduktes in Hexan und in Methanol kann man jedoch ersehen, daß kein Keto-Enol-Gleichgewicht vorliegt (Abb. 6). Die Enolform kann ferner mit Sicherheit auf Grund der NMR-Spektren von II in Tetrachlorkohlenstoff (Abb. 7), Schwefelkohlenstoff und Hexadeuterodimethylsulfoxid ausgeschlossen werden, denn in allen 3 Lösungsmitteln liegt die Bande für 2 aliphatische Protonen konstant bei etwa 4,5 ppm. (4,52; 4,47; 4,52 ppm.). Es kann sich danach keinesfalls um OH-Protonen handeln,

[11]) *J. N. Chatterjea* und *H. Mukherjee*, J. Indian. chem. Soc. *37*, 379 (1960).

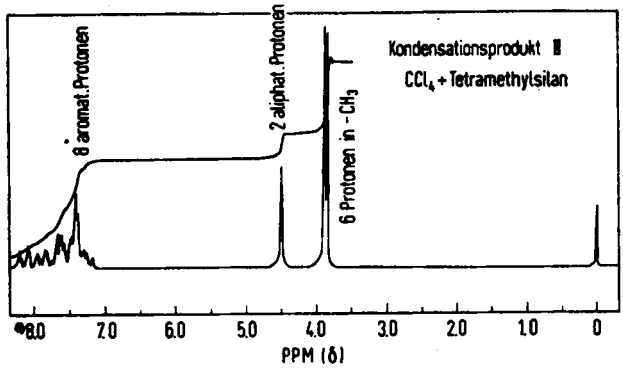


Abb. 7. NMR-Spektrum des Kondensationsproduktes II, gemessen in CCl_4, Tetramethylsilan als innerer Standard

sondern es müssen CH-Protonen vorliegen. Auf Grund dieser spektralen Befunde halten wir unsere Arbeitsformel IIa für unwahrscheinlich, weiter kann daraufhin die Struktur IId mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Die Formulierungen IIb und IIc gewinnen dagegen an Gewicht. Andererseits erwies sich das Kondensationsprodukt II nach unseren bisherigen Untersuchungen als stabil gegen $KMnO_4$ in Eisessig bei Raumtemperatur; es wurde auch von Ozon in verdünnter Essigsäure nicht angegriffen, was gegen die Strukturen IIb und IIc spricht. Diese chemischen Befunde sollen jedoch einer erneuten Überprüfung unter veränderten Reaktionsbedingungen unterzogen werden.

Zusammenfassung

Bei der Synthese von N-tert. Butyl-isochinolinderivaten wurde aus o-Carboxyphenylessigsäuremethylester nach Überführung in das Säurechlorid bei der Umsetzung mit tert. Butylamin an Stelle des erwarteten Säureamids ein N-freies Kondensationsprodukt (II) der Formel $C_{20}H_{16}O_6$ erhalten. Es wird über Versuche zur Konstitutionsaufklärung dieser Verbindung berichtet. II liefert bei Alkalieinwirkung 2 Mol Homophthalsäure, durch Halolyse entsteht o-(o-Carboxyphenylacetyl)-phenylessigsäure (IV) und bei der sauren Hydrolyse entsteht ein Cumarinderivat, dessen Konstitution als 5-Hydroxy-3,4; 7,8-dibenzocumarin (VII) geklärt wurde. Über eine unabhängige Synthese dieses Cumarins wird demnächst berichtet. Weitere Untersuchungen zur Klärung der Konstitution von II sind im Gange.

Diese Arbeit wurde gefördert mit Hilfe von Forschungsmitteln des Landes Niedersachsen und des Verbandes der Chemischen Industrie, Fonds der Chemischen Industrie, wofür wir bestens danken.

Beschreibung der Versuche

1. Darstellung des Kondensationsproduktes II durch Umsetzung von o-Carboxy-phenylessigsäuremethylester mit Phosphortrichlorid und tert. Butylamin

10 g über P_2O_5 getrockneter o-Carboxy-phenylessigsäuremethylester wurden mit der doppelten Menge PCl_3 90 Min. unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde das überschüssige PCl_3 i. Vak. entfernt, der Rückstand 2mal mit 20 ml Benzol aufgenommen und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wurde in 50 ml abs. Benzol gelöst und langsam zu einer Mischung von 4 g tert. Butylamin, 60 g wasserfreiem Natriumcarbonat und 150 ml abs. Benzol getropft. Der Ansatz wurde 2 Std. unter Eiskühlung, danach 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt und schließlich 45 Min. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt, die gelbe Lösung vom Anorganischen abgesaugt und der Rückstand mit Benzol nachgewaschen. Die vereinigten benzolischen Lösungen wurden mit Natriumcarbonatlösung ausgeschüttelt, aus der nach Ansäuern durch Ausschütteln mit Äther etwa 300 mg o-Carbomethoxyphenylessigsäure gewonnen wurden. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde die benzolische Lösung i. Vak. zur Trockne gebracht. Es wurden 9 g eines Öles erhalten, aus dem aus Benzol/Petroläther 5 g II kristallisierten. Schmp. 98—99°, Ausbeute 55% d. Th. UV-Spektrum s. Abb. 6. Lassaigne-Probe auf N: negativ.

$C_{20}H_{16}O_6$ (352,4)	Ber.: C 68,17	H 4,58	O 27,24
	Gef.: C 68,44	H 4,62	O 26,16

Kryoskop. Mol.-Gew.-Bestimmung in Benzol: Gef. 355.

2. Alkalispaltung von II

a) 500 mg II wurden in 25 ml 2 n methanol. KOH gelöst und 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Das Methanol wurde i. Vak. entfernt, der Rückstand in Wasser gelöst und nach Ansäuern mit 2 n HCl ausgeäthert. Nach Trocknen und Abdestillieren des Äthers fielen 476 mg Homophthalsäure (V), Schmp. 181—182° an, die mit authentischem Material identisch war.

b) Das gleiche Ergebnis wurde bei 4tägigem Schütteln von II mit 0,5 n NaOH erhalten.

c) 199,2 mg II wurden in 10,00 ml n methanol. KOH gelöst und 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wurde die nicht verbrauchte Lauge mit n HCl titriert.

Für 4 Äquiv. Ber.: 2,26 ml n KOH; Verbr.: 2,29 ml n KOH (= 4,07 Äquiv.).

3. Halolyse von II mit wasserfreiem Lithiumjodid

2 g II wurden in 80 ml abs. Pyridin gelöst und mit 10 g wasserfreiem Lithiumjodid 8 Std. unter Feuchtigkeitsausschluß rückfließend gekocht. Dabei färbte sich die Lösung gelb bis rötlich. Die abgekühlte Reaktionslösung wurde auf ein Gemisch von 100 ml Äther/Methylenchlorid (2 : 1), überschüssiger 2 n HCl und Eis gegossen. Nach Abtrennen der organischen Phase wurde die saure wäßrige Lösung 2mal mit je 75 ml Äther/Methylenchlorid (2 : 1) ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen mit 2 n HCl durchgeschüttelt, über Aktivkohle geklärt, auf etwa 40 ml eingeengt und zur Kristallisation mit Petroläther versetzt. Die anfallenden Kristalle (IV) wurden aus Aceton/Petroläther umkristallisiert. Weiße Blättchen, Schmp. 205°. Ausbeute 1,22 g (72% d. Th.). IR-Spektrum s. Abb. 1.

Für 239,1 mg Ber.: 16,03 ml n NaOH; Gef.: 16,30 ml n NaOH, entspr. Mol.-Gew. 303.

$C_{17}H_{14}O_5$ (298,3)	Ber.: C 68,45	H 4,73	O 26,82
	Gef.: C 68,55	H 4,77	O 26,52

4. Alkalispaltung des Halolyseproduktes IV

1 g IV wurde mit 3 g 70proz. Kalilauge 3 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach Verdünnen mit 100 ml Wasser und Ansäuern mit 2 n HCl schieden sich weiße Kristalle ab. Nach Umkristallisieren aus Wasser Schmp. 102—103°, Mischschmp. mit o-Toluylsäure (VI, Schmp. 105°), 104°. Die von der o-Toluylsäure abfiltrierte wäßrige Lösung wurde ausgeäthert und die nach Abdestillieren des Äthers anfallenden Kristalle mit Chloroform ausgekocht. Die in Chloroform nicht löslichen Kristalle schmolzen bei 176°, Mischschmp. mit Homophthalsäure: 177—178°.

5. Umsetzung von II mit konz. Salzsäure: 5-Hydroxy-3,4; 7,8-dibenzocumarin (VII)

1 g fein gepulvertes II wurde mit 50 ml konz. Salzsäure 6 Std. im Rohr auf 160—170° erhitzt. Nach Erkalten zeigte das Rohr beim Öffnen einen erheblichen Druck. Während der Umsetzung hatten sich feine Nadeln und eine gesinterte rötliche Substanz abgeschieden, die nach Verdünnen mit Wasser abgesaugt wurden. Aus Dimethylformamid/Wasser leichte orange Nadeln, Schmp. 285—290°. Ausbeute 700 mg (96% d. Th.). IR-Spektrum s. Abb. 2; UV-Spektrum s. Abb. 4.

$C_{17}H_{10}O_3$ (262,3)	Ber.:	C 77,84	H 3,84	O 18,44	
	Gef.:	C 77,85	H 4,18	O 18,40	Mol.-Gew. 277 (*Rast*)

6. Gewinnung von VII aus II mit Schwefelsäure

3 g gut gepulvertes II wurden mit 200 g 65proz. Schwefelsäure unter kräftigem Rühren und Rückfluß 1 Std. auf 140° erhitzt. Dabei schied sich VII in gelblichen Flocken ab. Nach Umkristallisieren aus Dimethylformamid/Wasser Schmelzintervall 280—290°, keine Depression mit der im Einschlußrohr (vgl. 5) gewonnenen Substanz. Ausbeute 2,1 g (94% d. Th.). VII entsteht auch bei der analogen Umsetzung von IV mit 65proz. Schwefelsäure n praktisch quantitativer Ausbeute.

i7. 5-Methoxy-3,4; 7,8-dibenzocumarin (VIII)

400 mg VII wurden in 30 ml Methanol aufgeschwemmt und mit ätherischer Diazomethanlösung im Überschuß versetzt. Dabei ging das in Äther und Methanol praktisch unlösliche VII unter starker N_2-Entwicklung in Lösung. Nach 2 Std. wurde die Lösung auf die Hälfte eingeengt. Nach dem Erkalten schieden sich feine weiße Kristallnadeln ab, die sich aus verd. Methanol oder Äthanol umkristallisieren ließen. Schmp. 190—191°. IR-Spektrum s. Abb. 3; UV-Spektrum s. Abb. 4.

$C_{18}H_{12}O_3$ (276,3)	Ber.:	C 78,25	H 4,38	O 17,37	
	Gef.:	C 78,16	H 4,51	O 16,33	Mol.-Gew. 285 (*Rast*)

8. 5-Acetoxy-3,4; 7,8-dibenzocumarin (IX)

400 mg VII wurden in abs. Pyridin gelöst und unter Rühren und Kühlung 1 g Acetylchlorid zugetropft. Nach 30 Min. Erwärmen auf 50—60° wurde die erkaltete Reaktionslösung auf verd. Schwefelsäure und Eis gegossen und die ausgefallene Acetylverbindung abgesaugt. Aus Dimethylformamid/Wasser farblose lange Nadeln, Schmp. 199—200°. UV-Spektrum s. Abb. 4.

$C_{19}H_{12}O_4$ (304,3)	Ber.:	C 75,00	H 3,98
	Gef.:	C 75,05	H 4,06

9. 2-Hydroxy-3-o-carboxyphenyl-1,4-naphthochinon (X) aus VII

1 g VII wurde in 100 ml 2 n NaOH gelöst und die rote Lösung 1 Woche an der Luft stehengelassen. Nach Verdünnen mit Wasser wurde mit 2 n HCl angesäuert, wobei die Farbe der Lösung in Gelb umschlug. Nach einigen Std. schieden sich aus der Lösung gelbe Kristalle ab, Schmp. 252°, die vor dem Schmelzen bei 200° zu gelben Nadeln sublimierten.

$C_{17}H_{10}O_5$ (294,3)	Ber.: C 69,38	H 3,42	O 27,18
	Gef.: C 69,22	H 3,35	O 25,67

10. 5,6-Diacetoxy-3,4; 7,8-dibenzocumarin (XII)

660 mg X wurden mit 2,1 g wasserfreiem Natriumacetat und 2,1 g Zinkstaub fein verrieben und mit 15 ml Acetanhydrid 20 Min. unter Rückfluß gekocht, wobei die anfänglich gelbe Farbe der Lösung verschwand. Das Reaktionsgemisch wurde heiß filtriert, der Rückstand mit 15 ml Eisessig ausgekocht, die vereinigten Filtrate mit Wasser verdünnt und die ausgeschiedene Verbindung XII abgesaugt. Aus Dimethylformamid/Wasser farblose Nadeln, Schmp. 245—247°.

$C_{21}H_{14}O_6$ (362,3)	Ber.: C 69,62	H 3,89
	Gef.: C 69,66	H 4,02

11. 5-Methoxy-6-brom-3,4; 7,8-dibenzocumarin (XIII)

50 mg VIII wurden unter Erwärmen in wenig Eisessig gelöst und mit einer Lösung von Brom in Eisessig im Überschuß versetzt. Beim Erkalten kristallisierte XIII in langen, schwach rosa schimmernden Nadeln. Nach Umkristallisation aus Eisessig Schmp. 207-208°. UV-Spektrum s. Abb. 4.

$C_{18}H_{11}BrO_3$ (355,2)	Ber.: C 60,87	H 3,12	O 13,51	Br 22,50
	Gef.: C 61,25	H 3,34	O 12,94	Br 21,54

12. 1',2'-o-Naphthochinon-(3',4'; 3,4)-isochroman (XV)

500 mg VII wurden in 20 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und in eine Lösung von 3 g $LiAlH_4$ in 200 ml Äther und 20 ml Tetrahydrofuran langsam eingetropft. Es wurde 21 Std. unter Rückfluß gekocht, wobei die Lösung vollkommen farblos blieb. Auch beim anschließenden Zersetzen mit Eiswasser war noch keine Verfärbung zu beobachten, es trat jedoch sofort Rotfärbung auf, als die Lösung unter Luftzutritt geschüttelt wurde. Die Ätherphase wurde abgetrennt und mit Wasser geschüttelt, wobei sich die wäßrige Phase rot färbte. Nach Ansäuern mit 2 n HCl schlug die Farbe in Gelb um, nach 10 Min. war die saure Lösung jedoch wieder rot gefärbt, und nach anfänglicher Trübung schieden sich rote Kristalle ab, die aus abs. Äther umkristallisiert bei 180° schmolzen.

$C_{17}H_{10}O_3$ (262,3)	Ber.: C 77,84	H 3,84	O 18,44
	Gef.: C 77,61	H 3,95	O 18,07

13. 1',2'-Diacetoxy-naphtho-(3',4'; 3,4)-isochroman (XVI)

35 mg XV wurden mit Natriumacetat, Zinkstaub und Acetanhydrid umgesetzt wie unter 10. beschrieben. Aus Dimethylformamid/Wasser kristallisierte XVI mit einem Schmp. von 189—190°.

$C_{21}H_{16}O_5$ (348,3)	Ber.: C 72,42	H 4,63
	Gef.: C 72,36	H 4,70

14. 3,4-Benzo-(3',4';1,2)-isochromano-phenazin (XVII)

50 mg XV wurden in eine Lösung von 20 mg o-Phenylendiamin in 20proz. Essigsäure eingetragen und die Mischung 30 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Dabei ging das rote o-Chinon XV bald in eine voluminöse braune Masse über, die sich später gelb färbte. Das Reaktionsprodukt kristallisierte aus Dimethylformamid/Wasser in gelben Nadeln vom Schmp. 158—160°.

$C_{23}H_{14}N_2O$ (334,4) Ber.: C 82,61 H 4,22
Gef.: C 82,57 H 4,19

Als Vergleichssubstanz für XVII wurde 9,10-Phenanthrenchinon mit o-Phenylendiamin zum Phenazin umgesetzt, das nach Umkristallisation aus Dimethylformamid/Wasser einen Schmp. von 225° zeigte (Lit.:[10])[12]) Schmp. 217° bzw. 219—220°).

15. Elementaranalysen, Spektren, Schmelzpunkte

Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Labor Dr. Ing. *A. Schoeller*, Kronach/Obfr., und im Mikrochemischen Labor *A. Bernhardt*, Mülheim/Ruhr, ausgeführt.

Die UV-Spektren wurden im Unicam-Spectrophotometer SP 500 in methanol. Lösung gemessen. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte im Beckman-Spectrophotometer IR 5 in KBr-Preßlingen, wenn nichts anderes angegeben ist. Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte mit dem Varian-A-60. Die Schmp. wurden mit dem Kofler-Heiztischmikroskop bestimmt und sind unkorrigiert.

[12]) *C. Willgerodt* und *B. Albert*, J. prakt. Chem. [2] *84*, 386 (1911).

Anschrift: Priv.-Doz. Dr. J. Knabe, 33 Braunschweig, Pockelsstr. 4. [Ph 013]

2374. H. Sucker

Adsorptionschromatographische Trennung von Emulgatoren*)

Qualitativer Analysengang von Salben. 9. Mitt.[1])

Aus dem Institut für angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg

(Eingegangen am 8. April 1964)

Bei einem neuen Trennungsgang von Salben[2]) werden bei der adsorptionschromatographischen Trennung der lipophilen Salbenbestandteile auf Aluminiumoxidsäulen alle Emulgatoren in der Äthanolfraktion wiedergefunden. In der Technologie der Salben werden jedoch in steigendem Maße Mischungen von Öl/Wasser-Emulgatoren mit Wasser/Öl-Emulgatoren verwandt, um z. B. bei Verwendung von

*) Herrn Professor Dr. Dr. h. c. *H. P. Kaufmann* in hoher Verehrung zum 75. Geburtstag gewidmet.

[1]) 8. Mitt.: Dtsch. Apotheker-Ztg., im Druck.

[2]) 7. Mitt.: Dtsch. Apotheker-Ztg., im Druck.