

Mitteilung aus dem Chemischen Laboratorium der Deutschen Universität
Prag

Synthese des Hystazarins

Von **Hans Waldmann**

(Eingegangen am 13. Dezember 1937)

Die Gewinnung größerer Mengen reinen Hystazarins bereitete bisher Schwierigkeiten. Nach Liebermann und Schoeller¹⁾ erhält man durch Kondensation von Brenzcatechin mit Phthalsäureanhydrid in Gegenwart konz. Schwefelsäure ein stark verunreinigtes Hystazarin. Bereits in der grundlegenden Arbeit über die Verwendung von Aluminiumchlorid als Kondensationsmittel, geben Friedel und Crafts²⁾ an, daß ihre Kondensationsmethode auf hydroxylhaltige Verbindungen wegen Einwirkung der Hydroxylgruppen auf das Aluminiumchlorid nicht anwendbar sei. Aus diesem Grunde hat Lagodzinski³⁾ an Stelle des Brenzcatechins dessen Dimethyläther mit Phthalsäureanhydrid und Aluminiumchlorid im Schwefelkohlenstoff zur 3,4-Dimethoxy-o-benzoylbenzoesäure kondensiert, die mit konz. Schwefelsäure den Dimethyläther des Hystazarins liefert. Auf diese Weise wird der Hystazarindimethyläther leicht rein erhalten, die Verseifung der beiden Methoxygruppen stößt jedoch auf Schwierigkeiten. Konz. Schwefelsäure spaltet bei Temperaturen von 130—150° hauptsächlich nur eine Methylgruppe ab. Höhere Temperaturen bewirken die Verseifung der zweiten Methoxygruppe, aber gleichzeitig erfolgt auch die Umwandlung von Hystazarin in Alizarin.

¹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **21**, 2503 (1888).

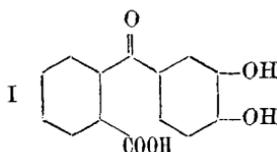
²⁾ C. R. **84**, 1453 (1877).

³⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **28**, 118 (1895); Liebigs Ann. Chem. **342**, 102 (1905).

Daß auch freie Phenole mit Phthalsäureanhydrid unter Verwendung von Aluminiumchlorid zu den entsprechenden Oxy-o-benzoylbenzoesäuren kondensiert werden können, haben zuerst F. Ullmann und W. Schmidt¹⁾ beobachtet. Diese lassen die Komponenten bei Verwendung von Acetylentetrachlorid als Verdünnungsmittel bei höherer Temperatur aufeinander einwirken. Dieses Verfahren führt im Falle des Brenzcatechins nicht zu dem gewünschten Ergebnis. Es konnte keine dem Hystazarin zugrundeliegende Ketosäure erhalten werden.

Eine weitere Synthese des Hystazarins ist im D.R.P. 298 345²⁾ angeführt. Danach bildet sich Hystazarin durch Kondensation von Brenzcatechin und Phthalsäureanhydrid mit Aluminiumchlorid unter Anwendung eines Überschusses an Phthalsäureanhydrid, das gleichzeitig als Lösungsmittel dient. Auch dieses Verfahren liefert ein stark verunreinigtes Hystazarin. Zum gleichen Ergebnis kommt man beim Verschmelzen der beiden Komponenten in der Natrium-Aluminiumchloridschmelze in einem Arbeitsgang bei entsprechend hoher Temperatur.

Kondensiert man aber in der Natrium-Aluminiumchloridschmelze bei 130—138°, so wird ausschließlich eine Ketosäure vom Schmp. 207° erhalten, die bei kurzem Erwärmen mit konz. Schwefelsäure auf dem Wasserbad fast quantitativ Hystazarin (90%) und Alizarin (10%) liefert. Auf Grund der gleichzeitigen Bildung von Hystazarin und Alizarin muß die Ketosäure die Struktur der 3,4-Dioxy-o-benzoylbenzoesäure I haben.



Der Ringschluß der Säure I verläuft zum überwiegenden Teil nach der Seite hin, daß Hystazarin gebildet wird. Im Falle von substituierten Phthalsäuren kann sich dieses Verhältnis verschieben. Es wurden noch 3-Chlor-, 4-Chlor- und 3,6-Dichlor-phthalsäureanhydrid auf ihre Kondensationsfähigkeit mit Brenzcatechin geprüft. Aus 3-Chlor- und 4-Chlor-

¹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 52, 2098 (1919).

²⁾ Frdl. 13, 390.

phthalsäureanhydrid erhält man über die 3'(6')-Chlor- bzw. 4'(5')-Chlor-3,4-Dioxy-benzophenon-2'-carbonsäure 5-Chlorhystazarin (90 %) neben 5(8)-Chlor-alizarin und 6-Chlorhystazarin (90 %) neben 6(7)-Chloralizarin. 3,6-Dichlorphthalsäureanhydrid kondensiert sich mit Brenzcatechin zur 3',6'-Dichlor-3,4-dioxybenzophenon-2'-carbonsäure und gibt beim Ringschluß ungefähr gleiche Teile 5,8-Dichlorhystazarin und 5,8-Dichlor-alizarin.

Beschreibung der Versuche

3,4-Dioxy-benzophenon-2'-carbonsäure (I)

25 g Brenzcatechin werden mit 25 g Phthalsäureanhydrid gemischt und bei 110° im Laufe $\frac{1}{2}$ Stunde in eine Schmelze aus 200 g Aluminiumchlorid und 40 g Kochsalz eingetragen. Unter ständigem Rühren wird sodann noch 1 Stunde bei 130° bis 138° (Innentemperatur) erhitzt. Die weinrote Schmelze wird nach dem Erstarren und Abkühlen mit Eiswasser versetzt, mit Salzsäure angesäuert und gekocht. Aus dem Filtrat krystallisiert die Dioxybenzoylbenzoesäure in schwach gelblichen Krystallen. Ausbeute 25 g. Aus verd. Essigsäure Krystalle vom Schmp. 207°. Die Lösung in Kalilauge ist gelb. Konz. Schwefelsäure löst rot.

0,0181 g Subst.: 0,0432 g CO₂, 0,0061 g H₂O.

C₁₄H₁₀O₆ Ber. C 65,1 H 3,9 Gef. C 65,2 H 3,8

Der Methylester, mit alkoholischer Salzsäure dargestellt, schmilzt bei 178° (aus Methylalkohol).

0,3163 g Subst.: 0,2561 g AgJ.

C₁₆H₁₄O₆ Ber. CH₃O 10,8 Gef. CH₃O 10,7

Die Verseifung des Methylesters gab wieder die Säure vom Schmp. 207°.

Ringschluß der 3,4-Dioxy-benzophenon-2'-carbonsäure

Die Oxyketosäure wird in der 10-fachen Menge konz. Schwefelsäure gelöst und 10—15 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt. Die dunkelrote Lösung wird in Wasser gegossen. Dann wird filtriert, ausgewaschen und das Hystazarin mit Wasser ausgekocht. Aus 35 g Säure 31 g Rohhystazarin. Die Lösung in Alkali ist blau.

Zur Bestimmung der Menge Alizarin im „Rohhystazarin“ wird i. V. bei 320° sublimiert. Nach 2—3 Stunden ist das Hystazarin in gelben Nadeln in den unteren Teil der Glocke sublimiert, während das Alizarin sich darüber absetzt. Bei konstanter Temperatur sind Hystazarin und Alizarin scharf voneinander getrennt. 2,9 g Rohhystazarin liefern 2,5 g Hystazarin und 0,25 g Alizarin (Schmp. 284°).

Einfacher ist die Reinigung des „Rohhystazarins“ über das Acetylderivat.

Acetylierung des Hystazarins¹⁾: 10 g Rohhystazarin werden in 100 ccm Pyridin gelöst. Man läßt vorsichtig erkalten, damit das Pyridinsalz nicht auskrystallisiert und gibt dann 10 ccm Essigsäureanhydrid dazu. Nach kurzer Zeit fällt das Acetylprodukt aus. Nach längerem Stehen wird filtriert und mit Äther gewaschen. Ausbeute 10 g. Nach dem Umkrystallisieren aus Chlorbenzol, Essigsäureäthylester, Pyridin, Xylol oder Eisessig schmilzt das Diacetylhystazarin bei 210° .

0,0286 g Subst.: 0,0698 g CO_2 , 0,0101 g H_2O .

$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{O}_6$ Ber. C 66,67 H 3,74 Gef. C 66,56 H 3,95

Verseifung des Acetylhystazarins: Das reine Acetylprodukt wird in die 10-fache Menge kalter konz. Schwefelsäure unter Rühren eingetragen. Nach 10 Minuten wird die braunrote Lösung in Wasser gegossen, abgesaugt und gut ausgewaschen. Das so erhaltene Hystazarin löst sich in Alkali und konz. Ammoniak mit dunkelgrüner Farbe²⁾. Zur Analyse wird aus Pyridin umkrystallisiert.

$\text{C}_{14}\text{H}_8\text{O}_4$ Ber. C 70,0 H 3,3 Gef. C 69,9 H 3,5

Die Überlegenheit dieses Verfahrens zur Herstellung von Hystazarin gegenüber seiner Gewinnung in der Natrium-Aluminiumchloridschmelze in einem Arbeitsgang und gegenüber dem Verfahren des D.R.P. 298 345 (a. a. O.), geht aus folgender Zusammenstellung hervor. Zur Kondensation wurden in allen drei Fällen 5 g Phthalsäureanhydrid und 5 g Brenzcatechin verwendet.

1. Kondensation in der Aluminiumchlorid-Kochsalzschmelze in einem Arbeitsgang. Man verfährt wie bei der Darstellung

¹⁾ Dimroth, Ber. dtsh. chem. Ges. 53, 482 (1920).

²⁾ Raudnitz, J. prakt. Chem. [2] 123, 284 (1929).

der 3,4-Dioxy-o-benzoylbenzoesäure angegeben. Nur erhöht man nach dem Eintragen die Temperatur auf 190° und verschmilzt $\frac{3}{4}$ Stunden lang. Rohhystazarin 6,3 g. Hieraus durch Acetylierung 2 g Hystazarindiacetat (209°).

2. Kondensation nach Beispiel 1 des D.R.P. 298345 6 g Rohhystazarin. Durch Acetylierung 1,6 g Acetylhystazarin (205°).

3. Durch Kondensation, wie oben beschrieben, über die 3,4-Dioxy-o-benzoylbenzoesäure. 4,9 g Acetylhystazarin (209°).

Dibenzoyl-hystazarin: 1 g Hystazarin wird in Pyridin heiß gelöst, 1,2 g Benzoylchlorid zugegeben und aufgeköcht. Der Dibenzoesäureester krystallisiert aus Toluol in strohgelben Nadeln vom Schmp. 236° .

0,0179 g Subst.: 0,0493 g CO_2 , 0,0060 g H_2O .

$\text{C}_{28}\text{H}_{16}\text{O}_6$ Ber. C 75,0 H 3,6 Gef. C 75,1 H 3,8

Toluolsulfosäureester des Hystazarins: In gleicher Weise bereitet aus 3 g Hystazarin und 6 g p-Toluolsulfochlorid. Aus Toluol gelbe Prismen, die bei 204° schmelzen.

0,2234 g Subst.: 0,1960 g BaSO_4 .

$\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{S}_2$ Ber. S 11,68 Gef. S 11,77

3,4-Dioxy-3'(6')-chlor-benzophenon-2'-carbonsäure

Ein Gemisch aus 3,1 g 3-Chlorphthalsäureanhydrid und 2,5 g Brenzcatechin wird bei 140° in eine Schmelze aus 300 g Aluminiumchlorid und 60 g Natriumchlorid unter Rühren eingetragen. Es wird noch 1 Stunde lang bei 170° (Außentemp.) erhitzt. Nach dem Zersetzen mit Eiswasser wird mit Salzsäure angesäuert, 1 Stunde gekocht und heiß filtriert. Der beim Erkalten ausfallende Niederschlag wird abgesaugt und aus Wasser und verd. Essigsäure umkrystallisiert. Ausbeute 2,9 g. Schwach gelbliche Krystalle vom Schmp. 187° . Die Lösung in Alkali ist gelb. Konz. Schwefelsäure löst mit roter Farbe.

0,2935 g Subst.: 0,1419 g AgCl.

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{O}_5\text{Cl}$ Ber. Cl 12,13 Gef. Cl 11,96

5-Chlorhystazarin

Die 3,4-Dioxy-3'(6')-chlor-benzophenon-2'-carbonsäure wird in der 10-fachen Menge konz. Schwefelsäure gelöst und 10 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Dann wird in Wasser gegossen

und vom orangefarbigen Niederschlag abfiltriert. Vom 5(8)-Chloralizarin trennt man entweder durch Sublimation i. V. oder besser über die Acetylprodukte.

5-Chlor-hystazarinacetat: 1 g Rohprodukt wird in 5 ccm Pyridin gelöst und in der Kälte 1 ccm Essigsäureanhydrid zugesetzt. Aus Pyridin gelbe Krystalle vom Schmp. 193°.

0,3276 g Subst.: 0,1364 g AgCl.

$C_{18}H_{11}O_6Cl$ Ber. Cl 9,90 Gef. Cl 10,08

Zur Verseifung des 5-Chlor-acetylhystazarins wird das Acetylderivat in die 10-fache Menge kalter konz. Schwefelsäure eingerührt. Die rotbraune Lösung wird in Wasser gegossen und das gelbe 5-Chlor-hystazarin abgesaugt und ausgewaschen. Sehr leicht löslich in Pyridin. Daraus gelbe Krystalle, die bei 300° noch nicht schmelzen. Löslich in Alkali mit dunkelgrüner Farbe.

0,2170 g Subst.: 0,1121 g AgCl.

$C_{14}H_7O_4Cl$ Ber. Cl 12,93 Gef. Cl 12,78

3,4-Dioxy-3',6'-dichlor-benzophenon-2'-carbonsäure

In eine Schmelze aus 150 g Aluminiumchlorid und 30 g Natriumchlorid trägt man unter Rühren bei 125—130° ein Gemisch aus 18 g 3,6-Dichlor-phthalsäureanhydrid und 12,5 g Brenzcatechin ein und steigert die Temperatur auf 150° (Ölbadtemp.). Nach 1 Stunde wird die zerkleinerte Masse mit Wasser aufgeköcht und Salzsäure zugesetzt. Die beim Erkalten ausfallende Chloroxyketosäure wird aus verd. Essigsäure umkrystallisiert. Glänzende gelbe Prismen. Schmp. 205—206°. Die Lösungsfarbe in verd. Kalilauge ist braungelb. In konz. Schwefelsäure zuerst braungelb, nach kurzer Zeit eosinrot. Ausbeute 5 g.

0,1947 g Subst.: 0,1729 g AgCl.

$C_{14}H_8O_5Cl_2$ Ber. Cl 21,71 Gef. Cl 21,96

5,8-Dichlorhystazarin und 5,8-Dichloralizarin

Man löst die o-Dioxy-benzoyl-dichlor-benzoesäure in der 20-fachen Menge Nitrobenzol bei 150° und gibt 2 Teile Phosphorpentoxyd hinzu. Nach 2 Stunden wird das Nitrobenzol mit Wasserdampf entfernt und der Rückstand i. V. bei 320° subli-

miert. In den oberen Teil sublimiert das 5,8-Dichloralizarin in roten Nadeln und in den unteren das 5,8-Dichlorhystazarin in gelben Nadeln. Ihre Reinigung erfolgt über die Acetylderivate.

5,8-Dichloracetylhystazarin: 1 g 5,8-Dichlorhystazarin wird in 5 ccm Pyridin gelöst und in der Kälte 1 ccm Essigsäureanhydrid zugesetzt. Aus Alkohol zitronengelbe, verfilzte Nadeln vom Schmp. 217°.

0,2174 g Subst.: 0,1567 g AgCl.

$C_{18}H_{10}O_6Cl_2$ Ber. Cl 18,06 Gef. Cl 17,83

Durch Verseifen des Acetylproduktes mit konz. Schwefelsäure in der Kälte resultiert das 5,8-Dichlorhystazarin. Aus Pyridin gelbe, breite Nadeln. In verd. Kalilauge dunkelgrün.

0,1993 g Subst.: 0,1866 g AgCl.

$C_{14}H_8O_4Cl_2$ Ber. Cl 22,97 Gef. Cl 23,17

5,8-Dichlor-acetylalizarin: Durch kurzes Aufkochen von 1 g 5,8-Dichloralizarin in 3 ccm Pyridin und 1 ccm Essigsäureanhydrid. Man setzt 2 ccm Wasser zu und saugt in der Kälte ab. Aus Alkohol gelbe Nadeln, die bei 178° schmelzen.

0,2641 g Subst.: 0,1947 g AgCl.

$C_{18}H_{10}O_6Cl_2$ Ber. Cl 18,06 Gef. Cl 18,23

Konz. Schwefelsäure verseift in der Kälte zu 5,8-Dichloralizarin, das aus Eisessig prächtig rote Nadeln vom Schmp. 257° bildet. Konz. Schwefelsäure löst mit roter Farbe. Verd. Kalilauge löst blauviolett.

0,3002 g Subst.: 0,2764 g AgCl.

$C_{14}H_8O_4Cl_2$ Ber. Cl 22,97 Gef. Cl 22,78

3,4-Dioxy-4'(5')-chlor-benzophenon-2'-carbonsäure

Verschmilzt man 3,1 g 4-Chlorphthalsäureanhydrid und 2,5 g Brenzcatechin mit 36 g Natrium-Aluminiumchlorid (1:5) bei 150° (Außentemperatur), so erhält man nach dem Zersetzen und Umkrystallisieren aus verd. Essigsäure schwach gelbliche Krystalle vom Schmp. 234°.

0,2897 g Subst.: 0,1440 g AgCl.

$C_{14}H_8O_5Cl$ Ber. Cl 12,13 Gef. Cl 12,30

6-Chlorhystazarin

Man löst die 3,4-o-Dioxybenzoyl-4'(5')-chlor-benzoesäure in der 10-fachen Menge konz. Schwefelsäure und erwärmt 10 bis 15 Min. auf dem Wasserbad, gießt die braunrote Lösung in Wasser und trennt vom 6(7)-Chloralizarin entweder durch Sublimation i. V. oder über die Acetylverbindungen.

Diacetylverbindung des 6-Chlorhystazarins, dargestellt mit Essigsäureanhydrid-Pyridin. Aus Benzol fast farblose Krystalle vom Schmp. 204,5°.

0,2779 g Subst.: 0,1086 g AgCl.

$C_{18}H_{11}O_6Cl$ Ber. Cl 9,90 Gef. Cl 9,67

Das Acetylprodukt, der Verseifung mit konz. Schwefelsäure unterworfen, ergibt 6-Chlorhystazarin. Aus Pyridin gelbe Krystalle. Schmilzt noch nicht bei 310°. Verd. Kalilauge löst dunkelgrün.

0,2817 g Subst.: 0,1414 g AgCl.

$C_{14}H_7O_4Cl$ Ber. Cl 12,93 Gef. Cl 12,71