

**236. H. v. Pechmann: Neue Bildungsweise der Cumarine.
Synthese des Daphnetins. I.**

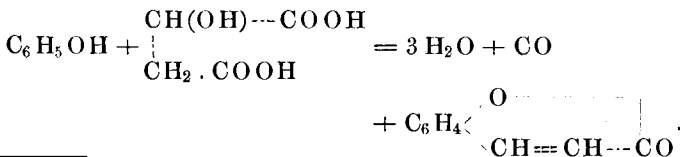
[Mitth. aus dem chem. Laborat. der Akad. der Wissenschaften zu München.]
(Eingegangen am 19. April.)

Die einzige bis jetzt bekannte Methode zur künstlichen Darstellung der Cumarine besteht bekanntlich in der Anwendung der Perkin'schen Reaktion auf die aromatischen Oxyaldehyde. Im Jahre 1868 führte Perkin¹⁾ auf diese Weise die Synthese des Cumarins und später die einiger damit verwandter Körper aus.²⁾ Bald darauf, nachdem Reimer die schöne Reaktion zur Gewinnung neuer aromatischer Oxyaldehyde entdeckt hatte, gelang es Tiemann im Vereine mit Anderen ein Oxycumarin, das Umbelliferon, sowie mehrere andere, in naher Beziehung zu demselben stehende, cumarinartige Verbindungen künstlich darzustellen.³⁾ Endlich ist hier die von Kauffmann⁴⁾ nach demselben Principe bewerkstelligte Synthese eines Cumarins des Naphthalins zu erwähnen.

Die künstliche Darstellung neuer Cumarine beansprucht aber insofern ein besonderes Interesse, als man bekanntlich zur Annahme berechtigt ist, dass ausser Cumarin und Umbelliferon noch zahlreiche andere, im Pflanzenreiche verbreitete Substanzen — es sei hier nur an Aeskuletin und Daphnetin erinnert — in die genannte Körperklasse gehören.

Die allgemeinere Anwendung der angeführten Methode zur Gewinnung neuer Cumarine scheidet bekanntlich daran, dass sich der Beschaffung der entsprechenden Oxyaldehyde unerwartete Schwierigkeiten in den Weg stellen, und aus diesem Grunde dürfte eine neue Bildungsweise jener Verbindungen nicht ohne Interesse bleiben, welche nach Maassgabe einiger vorläufiger Versuche auf einer allgemeinen Reaktion zu beruhen scheint.

Lässt man nämlich concentrirte Schwefelsäure, Chlorzink oder ähnlich wirkende Mittel bei erhöhter Temperatur auf ein Gemenge eines Phenols mit Aeppfelsäure einwirken, so findet, je nach der Natur des angewandten Phenols mehr oder weniger glatt, unter Abspaltung von Wasser und Kohlenoxyd die Bildung eines Cumarins statt nach folgender Gleichung:



¹⁾ Ann. Chem. Pharm. 147, 229.

²⁾ Ann. Chem. Pharm. 150, 81; Jahresber. 1875, 590.

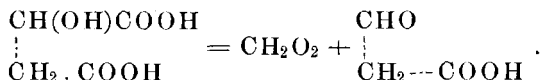
³⁾ Diese Berichte X, 2215; XII, 994, 1002; XIV, 1996, 2744.

⁴⁾ Diese Berichte XV, 804.

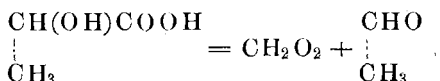
Bei näherer Betrachtung überzeugt man sich leicht, dass diese Synthese auf einer Reihe nach einander verlaufender Prozesse beruhen muss und in folgender Weise einfach erklärt werden kann.

Die Cumarinbildung vollzieht sich in 3 Phasen:

1. Die Aepfelsäure erleidet in der Hitze unter der Einwirkung der concentrirten Schwefelsäure oder des Chlorzinks eine Spaltung in Ameisensäure und den hypothetischen Halbaldehyd der Malonsäure nach folgender Gleichung:

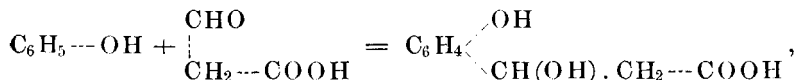


Dieser Vorgang entspricht vollständig dem durch Einwirkung verdünnter Säuren stattfindenden Zerfall der Milchsäure in Ameisensäure und Acetaldehyd:



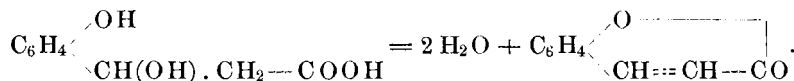
Die Ameisensäure tritt unter den Versuchsbedingungen in Form ihrer Zersetzungsprodukte, Wasser und Kohlenoxyd, auf. Das Auftreten des Malonsäurealdehyds konnte zwar nicht durch Isolirung dieser Substanz nachgewiesen werden, aber unter etwas veränderten Verhältnissen glückte es (vergl. die folgende Mittheilung), ein Condensationsprodukt desselben von der Zusammensetzung $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_4$ zu gewinnen, dessen Entstehung die intermediäre Bildung des genannten Aldehyds bestätigt.

2. Der Halbaldehyd der Malonsäure vereinigt sich im status nascendi unter dem Einfluss condensirender Mittel mit dem Phenol, indem der Aldehyd an der Orthostelle zum Hydroxyl in den Benzolkern eingreift unter Bildung einer Oxyphenylmilchsäure:



welche endlich

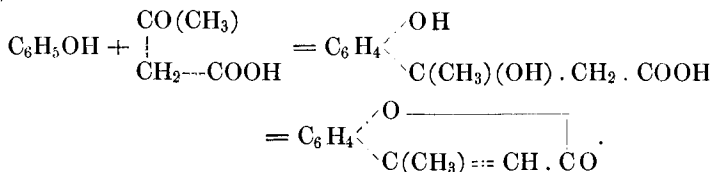
3. Unter Abspaltung von 2 Molekülen Wasser in Cumarin verwandelt wird:



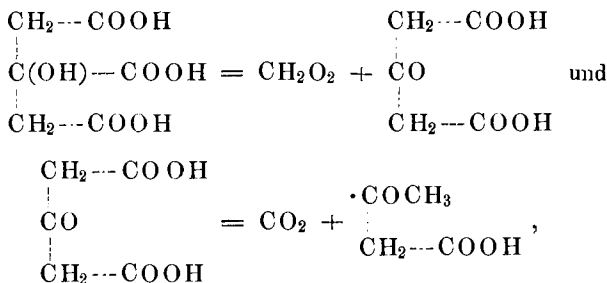
Der durch die beiden letzten Gleichungen angedeutete Vorgang entspricht ganz und gar der von v. Pechmann und Duisberg¹⁾ nachgewiesenen Bildungsweise in der Seitenkette substituirtter Cumarine

¹⁾ Diese Berichte XVI, 2119.

aus Phenolen und Acetessigäther, wie aus folgenden Formeln hervorgeht:



Die Analogie dieser beiden Vorgänge dürfte auch als ein überzeugender Beweis dafür gelten, dass die Condensationsprodukte der Phenole mit Acetessigäther wirklich als cumarinartige Verbindungen zu betrachten sind und dass daher sowohl die von Wittenberg¹⁾ dafür aufgestellten complicirten Formeln, als auch die von Michael²⁾ dagegen vorgebrachten Einwendungen endgültig widerlegt sein dürften.³⁾ Auch eine Erklärung der von Schmid⁴⁾ gefundenen interessanten Bildungsweise des in der Seitenkette methylirten Umbelliferons, welche darin besteht, dass man an Stelle von Acetessigäther Citronensäure auf Resorcin einwirken lässt, bietet keine Schwierigkeit mehr, wenn man bedenkt, dass dieselbe auf einer der beschriebenen Cumarinsynthese ganz und gar entsprechenden Reaktion beruht. Die Citronensäure giebt hierbei unter Abspaltung von Ameisensäure Veranlassung zu der intermediären Bildung eines Körpers, welcher unter Abspaltung von Kohlensäure mit Leichtigkeit in Acetessigsäure übergeht, wie folgende Formeln veranschaulichen:



und die so gebildete Acetessigsäure condensirt sich dann im status nascendi mit dem Phenol in bekannter Weise.

¹⁾ Journ. f. prakt. Chem. 24, 128; 26, 72.

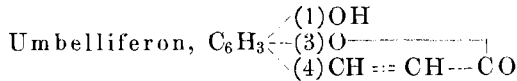
²⁾ Amer. chem. Journ. 5, 434.

³⁾ Die genauere Untersuchung einiger durch Einwirkung von Phenolen auf Acetessigäther entstehender Verbindungen hat diese Ansicht in jeder Beziehung bestätigt und wird demnächst publicirt werden.

⁴⁾ Journ. f. prakt. Chem. 25, 81.

Um die allgemeine Anwendbarkeit der neuen Cumarinsynthese festzustellen, wird es erforderlich sein, die Hauptvertreter der Phenole auf ihr Verhalten gegen Aepfelsäure zu prüfen. Ferner ist es nahelegend, auch andere Oxysäuren der Fettreihe noch einmal in dieser Beziehung zu untersuchen, sowie auch die Phenole durch aromatische Amidverbindungen zu ersetzen.

Bis jetzt wurden Phenol, Resorcin und Pyrogallol der Einwirkung der Aepfelsäure unterworfen. Phenol reagirt unter den gewöhnlichen Versuchsbedingungen nur schwer, jedoch konnte das Auftreten geringer Mengen von Cumarin an dem Geruche deutlich erkannt werden. Viel leichter werden dagegen Resorcin und Pyrogallol von der Aepfelsäure angegriffen; ersteres liefert hierbei reichliche Mengen von Umbelliferon, letzteres Daphnetin.



Dieser Körper wurde im Jahre 1866 von Zwenger und Sommer¹⁾ in der Rinde des Seidelbast und unter den trockenen Destillationsprodukten der Umbelliferonharze aufgefunden. Bald darauf wurde er eingehender von Hlasiwetz und Grabovski²⁾ und später von Tiemann, Lewy, Reimer und Posen³⁾ untersucht.

Zu einem entscheidenden Resultat für die Constitution des Umbelliferons hat erst seine Synthese aus Resorcylaldehyd geführt, wonach es als Paraoxycumarin aufzufassen ist.

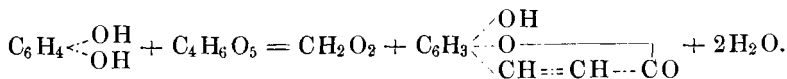
Zur Gewinnung des Umbelliferons aus Aepfelsäure ist in folgender Weise zu verfahren. Eine innige Mischung molekularer Quantitäten von Resorcin und Aepfelsäure wird mit der doppelten Gewichtsmenge concentrirter Schwefelsäure übergossen und auf einem Drahtnetz rasch bis zum beginnenden Schäumen erhitzt. Entfernt man nun die Flamme, so vollzieht sich die Reaktion unter lebhaftem Aufschäumen und reichlicher Entwicklung von Kohlenoxyd binnen weniger Minuten in der Regel von selbst. Nach dem Abkühlen wird die Schmelze, welche nicht zu intensiv gefärbt sein soll, in die fünffache Menge Eiswasser gegossen und die nach längerem Stehen abgeschiedene röthliche Krystallmasse abfiltrirt. Dieselbe kann dann in kochender, wässriger Lösung mit Thierkohle entfärbt und durch Umkrystallisiren aus verdünntem Alkohol in nahezu farblose Nadeln verwandelt werden. Die Ausbeute beträgt durchschnittlich 50 pCt. der Theorie.

¹⁾ Ann. Chem. Pharm. 115, 15.

²⁾ Ann. Chem. Pharm. 139, 99.

³⁾ A. a. O.

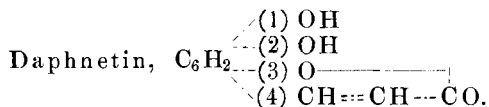
Durch das folgende experimentelle Material wird der Beweis geliefert, dass der so dargestellte Körper in der That identisch mit Umbelliferon ist und seine Bildung nach der Gleichung erfolgt:



Die bei 110° getrocknete Substanz lieferte folgende analytische Resultate:

	Berechnet für C ₉ H ₆ O ₃	Gefunden	
C	67.3	66.9	66.8 pCt.
H	3.7	3.8	3.4 »

Schmelzpunkt 225°. Die Verbindung ist fast unlöslich in kaltem, leichter löslich in heissem Wasser, schwer in Aether, leicht in Alkohol löslich. Die Lösung in concentrirter Schwefelsäure zeigt eine blaue Fluorescenz. Beim Erhitzen macht sich ein Geruch nach Cumarin bemerkbar. Von Alkalien wird sie leicht aufgenommen; eine solche Lösung ist in grösserer Verdünnung farblos und zeigt eine intensiv blaue Fluorescenz, welche beim Erhitzen verschwindet; die concentrirte Lösung ist rothgelb. In der Siedehitze wird Silberlösung reducirt. Durch Digestion mit Essigsäureanhydrid entsteht eine Acetylverbindung, welche aus verdünntem Alkohol in farblosen, bei 140° schmelzenden Nadeln krystallisirt.



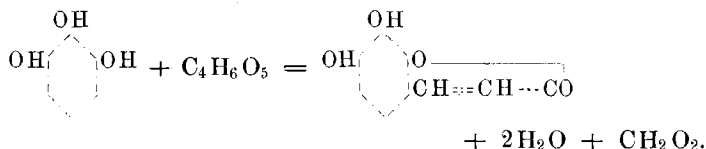
Das Daphnetin, das Spaltungsprodukt eines in der Rinde einiger Daphnearten vorkommenden Glukosides, des Daphnins, wurde im Jahre 1860 von Zwenger¹⁾ entdeckt. Ausserdem liegt über den schwerzugänglichen Körper nichts vor, als eine Arbeit von Stünkel²⁾, an deren Schluss der Verfasser die Ansicht ausspricht, dass das Daphnetin als ein Dioxycurarin zu betrachten sei, ohne jedoch über die relative Stellung der Seitenketten eine Aufklärung geben zu können. Im Widerspruch mit dieser Auffassung steht freilich die Thatsache, dass es Stünkel nicht möglich war, das Vorhandensein zweier Hydroxyle experimentell nachzuweisen.

Die Frage nach der Constitution des Daphnetins ist nun auf einmal dadurch gelöst worden, dass es gelang, durch Condensation von Aepfelsäure mit Pyrogallol ein Dioxycurarin von obiger Zusam-

1) Ann. Chem. Pharm. 115, 8.

2) Diese Berichte XII, 109.

mensetzung darzustellen und durch eine genaue Vergleichung mit dem natürlichen aus Extrakt. Daph. Mozer. spir. dargestellten Produkt zu identificiren. Die Bildung dieser Verbindung erfolgt nach der Gleichung:



Das Daphnetin wäre demnach als ein benachbartes Dioxycumarin anzusprechen, welches zu Pyrogallol in derselben Beziehung steht, wie das Cumarin zum Phenol und das Umbelliferon zum Resorcin.

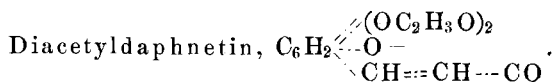
Zur Gewinnung des Daphnetins lässt man concentrirte Schwefelsäure auf ein Gemenge molekularer Quantitäten Pyrogallol und Aepfelsäure einwirken, und verfährt im Uebrigen genau so, wie bei der Darstellung des Umbelliferons.

Das Rohprodukt wird am besten dadurch gereinigt, dass man es einmal aus verdünntem Eisessig und dann aus kochendem Wasser oder verdünntem Alkohol umkrystallisirt. In dieser Weise wird es in Form einen Stich ins Gelbe besitzender Nadeln oder Prismen erhalten, welchen die Zusammensetzung und die Reaktionen des Daphnetins zukommen. Die Krystalle waren wasserfrei und gaben bei der Analyse folgende Zahlen:

Berechnet für $\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_4$	Gefunden
C 60.7	60.7 pCt.
H 3.3	3.3 „

Die Verbindung schmilzt bei 255—256°. Beim Erhitzen entwickelt sie einen angenehmen, cumarinartigen Geruch. Sie ist löslich in kochendem Wasser, noch leichter in heissem, verdünntem Alkohol oder Eisessig; schwer löslich in Aether, fast unlöslich in Chloroform, Benzol oder Schwefelkohlenstoff.

Von ätzenden und kohlensauen Alkalien wird sie mit rothgelber Farbe aufgenommen; diese Lösung zersetzt sich beim Stehen oder Kochen. Die wässrige Lösung giebt mit Eisenchlorid eine grüne Färbung, welche auf Zusatz von Soda roth wird; die Eisenreaktion ist ebenso empfindlich, wie Zwenger es bei dem natürlichen Daphnetin schildert. Silbernitrat und alkalische Kupferlösung werden schon in der Kälte reducirt. Barytwasser, Zinkacetat und Bleizucker geben gelbe Niederschläge. Durch Salpetersäure wird die Substanz intensiv roth gefärbt. Durch Kochen mit Bisulfit geht sie in Lösung; wird diese Lösung mit Ammoniak und Ferricyankalium versetzt, so tritt eine rothgelbe Färbung auf — eine Reaction, welche auch dem natürlichen Daphnetin zukommt.

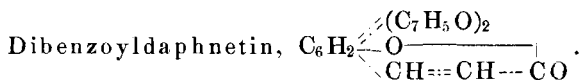


Durch Acetylire des natürlichen Daphnetins erhielt Stünkel eine Acetverbindung, in welcher nach seinen Analysen nur ein Wasserstoffatom durch das Säureradikal vertreten war, während die oben aufgestellte Formel für das Daphnetin den Eintritt zweier Acetylreste in das Molekül erwarten lassen sollte. Der aus synthetischem Daphnetin durch Behandlung mit Essigsäureanhydrid und essigsauerm Natrium dargestellte Acetyläther besitzt nun freilich alle Eigenschaften der von Stünkel beschriebenen Verbindung, ist aber den bei der Analyse gefundenen Zahlen zufolge kaum etwas anderes als das gesuchte Diacetylprodukt:

	Berechnet für		Gefunden
	$\text{C}_9\text{H}_5\text{O}_4(\text{C}_2\text{H}_3\text{O})$	$\text{C}_9\text{H}_4\text{O}_4(\text{C}_2\text{H}_3\text{O})_2$	
C	60.0	59.54	59.5 pCt.
H	3.64	3.82	3.5 »

Die Substanz ist unlöslich in Wasser, leicht löslich in den gewöhnlichen Lösungsmitteln und krystallisirt aus verdünntem Alkohol in farblosen Nadeln, welche bei 128—129° schmelzen. Beim Uebergiessen mit verdünnter Natronlauge bleibt sie zuerst unverändert, wird jedoch schon nach kurzer Zeit verseift und geht mit gelbrother Farbe in Lösung. Zum Vergleiche wurde auch natürliches, aus Seidelbast-extrakt gewonnenes Daphnetin behufs Ueberführung in die Diacetylverbindung der Behandlung mit Essigsäureanhydrid und essigsauerm Salz unterworfen und auch in diesem Falle wurde — im Gegensatz zu Stünkel — die Entstehung des beschriebenen Diacetyläthers vom Schmelzpunkt 129° festgestellt.

	Ber. für $\text{C}_9\text{H}_4\text{O}_4(\text{C}_2\text{H}_3\text{O})_2$	Gefunden
C	59.54	59.3 pCt.
H	3.82	3.7 »



Die Darstellung dieser Verbindung entschied ebenfalls für das Vorhandensein zweier Hydroxyle im Daphnetin. Von Stünkel ist ein Benzoylderivat beschrieben worden, welches nach allen seinen Eigenschaften als identisch mit dem Produkt angesehen werden muss, welches durch Kochen von Benzoylchlorid mit synthetischem Daphnetin gewonnen wird. Während aber die von Stünkel bei der Verbrennung erhaltenen Zahlen auf das Vorliegen einer Monobenzoylverbindung hinweisen, lassen die unten aufgeführten analytischen Resultate auf

den Eintritt zweier Säureradikale schliessen. Es spricht dafür auch das Verhalten des Aethers gegen Alkalien, welches dem der Acetylverbindung ganz analog ist.

	Berechnet für		Gefunden
	$C_9H_5O_4(C_7H_5O)$	$C_9H_4O_4(C_7H_5O)_2$	
C	68.1	71.5	71.3 pCt.
H	3.55	3.63	3.6 »

Die Verbindung krystallisirt in feinen, warzenförmig gruppirten Nadeln, deren Schmelzpunkt bei 152^0 liegt. Sie ist unlöslich in Wasser und Aether, schwer löslich auch in siedendem Alkohol, leichter in Eisessig und Benzol.

Die Identität des synthetischen Dioxycumarins aus Pyrogallol mit dem Daphnetin dürfte nach dem Angeführten nicht mehr zweifelhaft sein.

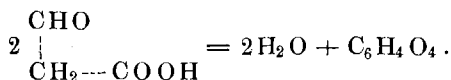
Die Untersuchung wird fortgesetzt.

237. H. von Pechmann: Ueber ein Condensationsprodukt der Aepfelsäure. I.

[Mittheilung aus dem chemischen Laboratorium der Akademie der Wissenschaften zu München.]

(Eingegangen am 19. April.)

In der vorigen Mittheilung wurde bereits erwähnt, dass die Aepfelsäure unter der Einwirkung gewisser condensirender Mittel nach Art der Milchsäure Spaltung in Ameisensäure und den Halbaldehyd der Malonsäure erleidet. Während, wie dort ausgeführt worden, der im status nascendi befindliche Aldehyd bei gleichzeitiger Gegenwart von Phenolen sich mit diesen unter Bildung von Cumarinen vereinigt, konnte man hoffen, unter anderen Versuchsbedingungen den genannten Aldehyd selbst zu isoliren. Die zu diesem Behufe angestellten Versuche haben indessen nicht zu dem erwarteten Aldehyd, sondern zu einer Substanz geführt, welche als ein Condensationsprodukt desselben aufzufassen ist und nur in der Weise daraus entstanden sein kann, dass 2 Moleküle Aldehyd unter Verlust von 2 Molekülen Wasser zusammengetreten sind nach der Gleichung:



Diese wohlcharakterisirte Verbindung, welche als Cumalinsäure bezeichnet werden soll, erscheint sowohl ihrer Entstehungsweise als ihrem Verhalten gemäss, soweit es die freilich noch lückenhafte Unter-