

128. K. Fries und W. Klostermann: Ueber Cumarine  
aus *m*-Kresol.

[Mittheilung aus dem chemischen Institut der Universität Marburg.]

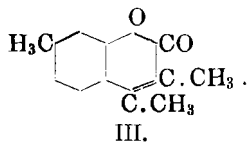
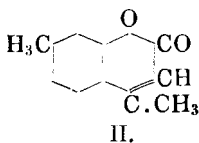
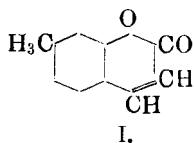
(Eingegangen am 23. Februar 1906.)

Eine von Ph. Chuit und Fr. Bolsing veröffentlichte Mittheilung: über Homologe des Cumarins<sup>1)</sup>, veranlasst uns schon jetzt, einige Resultate aus einer vor längerer Zeit abgeschlossenen Arbeit<sup>2)</sup> bekannt zu geben, über die wir eingehend erst später, zusammen mit anderen, noch im Gang befindlichen Untersuchungen, berichten werden.

Während die Bildung von Cumarinen aus Phenol, *o*-Kresol und *p*-Kresol mit Aepfelsäure oder Acetessigester, nach der Pechmann'schen Methode, wenig glatt verläuft, geht sie mit *m*-Kresol, wie wir fanden, leicht von statten.

Die in *m*-Stellung zum Hydroxyl befindliche, Alkylgruppe übt also einen ähnlichen, die Cumarinbildung fördernden Einfluss aus, wie das für *m*-ständige Amido- und Hydroxyl-Gruppen durch Pechmann schon lange bekannt war.

Wir haben aus dem *m*-Kresol mit Aepfelsäure Acetessigester und Methylacetessigester das 4-Methyl-cumarin (I), das 2,4-Dimethyl-cumarin (II) und das 1,2,4-Trimethyl-cumarin (III) dargestellt<sup>3)</sup>:

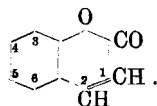


Ein 4-Methyl-cumarin ist bereits von Schmidt<sup>4)</sup> beschrieben worden, der es mittels der Perkin'schen Synthese aus *m*-Homosalicylaldehyd und Natriumacetat gewonnen hat. Da die Angaben von Schmidt über das Cumarinhomologe den Eigenschaften des von uns erhaltenen Körpers nicht entsprechen, wiederholten wir seine Versuche und haben dabei Beobachtungen gemacht, die durch die letztthin veröffentlichten Untersuchungen von Chuit und Bolsing vollkommen bestätigt werden.

1) Bull. soc. chim. [3] 35, 76–90 [5/2. 1906].

2) Klostermann, Dissertation Marburg, Juli 1905.

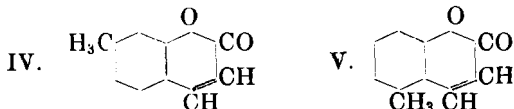
3) Bei der Benennung folgen wir dem Schema:



4) Dissertation Rostock, 1897.

Bei der Darstellung des *m*-Homosalicylaldehyds aus *m*-Kresol, nach der Vorschrift von Tiemann und Schotten<sup>1)</sup>, zeigte es sich sofort, dass ein Gemisch zweier isomerer Homosalicylaldehyde entsteht<sup>2)</sup>, das bei der Condensation mit Natriumacetat zwei Cumarine liefert, die leicht zu trennen sind.

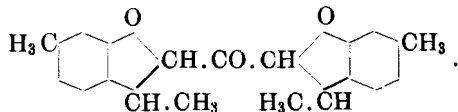
Das eine der so erhaltenen Methylcumarine schmilzt bei 128° (Chuit und Bolsing 126°); es ist identisch mit dem aus *m*-Kresol und Aepfelsäure erhaltenen Product. Da es bei der Natronschmelze glatt in 4-Methyl-2.1-salicylsäure zerfällt, so kommt ihm die Formel IV zu; für das isomere Methylcumarin [Schmp. 66° (Chuit und Bolsing 65°)] bleibt dann die Formel V übrig:



Schmidt dürfte hiernach wohl ein Gemisch der beiden isomeren Cumarine in Händen gehabt haben.

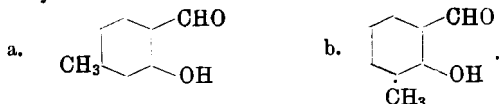
Die Cumarine aus *m*-Kresol zeigen unter einander in ihrem Verhalten gegen Alkoholate und gegen wässrige Alkalien bemerkenswerthe Verschiedenheiten.

Bei andauerndem Kochen mit Natriumäthylat wird das 4-Methylcumarin, ähnlich dem Cumarin, in die 4-Methylcumarsäure umgewandelt. Das 2,4-Dimethylcumarin hingegen giebt hierbei eine Verbindung  $C_{21}H_{22}O_3$ , die wir auf Grund eingehender Untersuchungen als Bis-dimethylhydrocumaronketon ansprechen:



<sup>1)</sup> Diese Berichte 11, 770 [1878].

<sup>2)</sup> Aus dem Gemisch lässt sich das eine Isomere leicht rein gewinnen. Es schmilzt, aus Benzin umkrystallisirt, bei 61°, sein Hydrazon bei 161°. Da es mit Natriumacetat nach der Perkin'schen Synthese ausschliesslich das 4-Methylcumarin liefert, so entspricht es der Formel a, und dem zweiten Homosalicylaldehyd kommt dann Formel b zu:



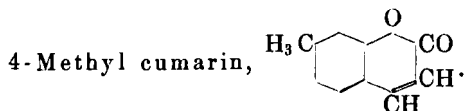
Diesen haben wir bisher nicht vollkommen rein erhalten. Sein Hydrazon schmilzt bei 172° bzw. 135°. (Vergl. hierzu: Anselmino, diese Berichte 35, 4103 [1902]; 38, 3992 [1905].)

1.2.4-Trimethyl-cumarin endlich wird auch nach 10-stündigem Kochen mit dem Alkoholat nur in das Salz der entsprechenden Cumarinsäure übergeführt, das schon mit Kohlensäure Cumarin zurückliefert.

Erhitzt man die drei Cumarine aus *m*-Kresol mit starkem, wässrigem Kali, so gehen sie allmählich, unter Bildung von Cumarinsäuren, in Lösung, und zwar am raschesten die Monomethylverbindung. Mit dem Eintritt der Methylgruppen in den Pyronring sinkt die Geschwindigkeit der Säurebildung stetig. Andererseits geht das 2.4-Dimethyl-cumarin, bei mehrstündigem Kochen mit Kalilauge, ganz bedeutend schneller in die entsprechende Cumarsäure über, als das 4-Methyl-cumarin; das 1.2.4-Trimethyl-cumarin giebt dagegen keine nachweisbaren Mengen Cumarsäure.

Die Verhältnisse bei der Bildung der Cumarinsäuren und der isomeren Cumarsäuren aus den Cumarinen sind offenbar sehr verwickelt. Auf ihre Entstehung üben nicht nur Substituenten im Pyronring, sondern auch im Benzolkern einen wesentlichen Einfluss aus<sup>1)</sup>. Es sind Versuche im Gang, die zeigen werden, ob sich hierbei Gesetzmäßigkeiten aufstellen lassen.

#### Experimenteller Theil.



Molekulare Mengen *m*-Kresol und Aepfelsäure werden mit dem doppelten Gewicht concentrirter Schwefelsäure übergossen. Es findet Erwärkung statt, die durch eine Flamme gesteigert wird, bis unter Aufschäumen Kohlenoxyd entweicht. Lässt die Kohlenoxydentwicklung merklich nach, so lässt man erkalten und giesst dann in Eiswasser. Das sich ausscheidende Cumarin reinigt man durch Umkrystallisiren aus verdünntem Alkohol. Die Ausbeute entspricht ca. 40 pCt. der theoretischen.

4-Methyl-cumarin krystallisirt in weissen Nadeln, die sich oft zu Täfelchen verbreitern und schmilzt bei 128°. Es besitzt starken Cumaringeruch, löst sich sehr leicht in Chloroform, Benzol, Eisessig und Alkohol, leicht in Aether, etwas schwerer in Benzin.

0.1739 g Subst.: 0.4765 g CO<sub>2</sub>, 0.0795 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 74.97, H 5.04.

Gef. » 74.73, » 5.11.

<sup>1)</sup> Vergleiche auch Pechmann und Duisberg, diese Berichte 16, 2121 [1883].

In wässriger Natronlauge löst sich das Methylcumarin nach kurzem Kochen mit gelblicher Farbe. Erhitzt man es mit 33-procentiger Kalilauge ca. 3 Stunden, so wird durch Kohlensäure der grösste Theil des Cumarins wieder ausgefällt, es hat sich also fast nur Cumarinsäure gebildet. Eine schwache Fluorescenz des Filtrats deutet auf das Vorhandensein geringer Mengen Cumarsäure hin.

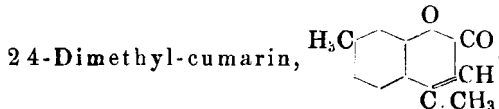
Trägt man das Methyl-cumarin in 6 Theile mit wenig Wasser geschmolzenes Aetznatron ein, so wird es in 4-Methyl-2.1-salicylsäure (Schmp. 177°) gespalten. Mehrstündiges Kochen mit Natriumäthylat führt das Cumarin in den Methyl-cumarsäureäthylester über (Schmp. 105°), der schon durch kalte 10-procentige Natronlauge langsam zur Methyl-cumarsäure verseift wird. Diese krystallisirt aus Alkohol in farblosen Nadeln, die sich bei 195° zersetzen. In Aether und Eisessig löst sie sich sehr leicht, weniger leicht in Alkohol, schwerer in Benzol, Benzin und Chloroform.

0.1651 g Sbst.: 0.4077 g CO<sub>2</sub>, 0.0858 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 67.39, H 5.66.

Gef. » 67.35, » 5.81.

Soda und Alkali nehmen die Säure mit prächtig grüner Fluorescenz auf.



Zu einem Gemisch von 150 g *m*-Kresol mit 130 g Acetessigesther lässt man allmählich, unter Schütteln und guter Kühlung, 300 cem concentrirte Schwefelsäure fliessen. Die Flüssigkeit färbt sich hierbei intensiv roth. Nach ca. 4 Tagen giesst man auf Eis, saugt den sich krystallinisch ausscheidenden Körper ab und krystallisirt ihn aus 400 cem Alkohol um. Man erhält so reines Dimethyl-cumarin in einer Ausbeute von 71 pCt.

Das 2.4-Dimethyl-cumarin krystallisirt in weissen, derben Nadeln, die bei 132° schmelzen. In Alkohol, Benzol, Eisessig und Chloroform ist es verhältnismässig leicht löslich, schwerer in Aether und Benzin, schwer in Wasser. Von Alkali wird es erst beim Kochen gelöst, von Soda kaum merklich.

0.1751 g Sbst.: 0.4870 g CO<sub>2</sub>, 0.0929 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 75.83, H 5.79.

Gef. » 75.85, » 5.91.

Bei der Natronschmelze giebt das Dimethylcumarin 4-Methyl-2.1-salicylsäure (Schmp. 177°).

Durch fünfstündiges Kochen mit der fünffachen Menge 33-procentiger Kalilauge wird das 2.4-Dimethylcumarin zum grössten Theil

in die 2.4-Dimethyl-cumarsäure umgewandelt. Diese krystallisirt aus Wasser in langen, weissen Nadeln, die bei 142° unter Zersetzung schmelzen. Sie ist in Alkohol und Aether sehr leicht löslich, in Wasser ziemlich schwer, noch schwerer in Benzol und Benzin.

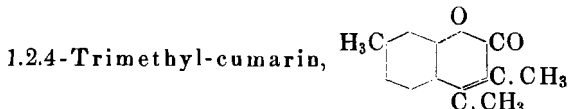
0.1975 g Sbst.: 0.4954 g CO<sub>2</sub>, 0.1117 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 68.72, H 6.29.

Gef. » 68.41, » 6.32.

Lässt man die Dimethylcumarsäure 2 Stunden mit kalter, concentrirter Salzsäure stehen, so wird sie fast vollkommen in das Dimethyl-cumarin zurückverwandelt.

Beim Kochen mit Natriumäthylat wird das 2.4-Dimethyl-cumarin nicht zu Cumarsäure gespalten; die Reaction verläuft vielmehr complicirter. Es entsteht eine Verbindung C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>, die keine phenolischen Hydroxylgruppen mehr enthält und ausgeprägten Ketoncharakter zeigt; wir vermuthen in ihr das Bis-dimethylhydro-cumaronketon.



10 g *m*-Kresol und 10 g Methyl-acetessigester werden tropfenweise, unter Kühlung mit 20 ccm concentrirter Schwefelsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch färbt sich schwach röthlich. Man giesst es nach ca. 24 Stunden in Eiswasser, saugt den sich ausscheidenden, rein weissen Körper ab und krystallisirt ihn aus Alkohol um. Das 1.2.4-Trimethyl-cumarin wird so in hübschen, glänzenden Nadeln erhalten, die bei 114° schmelzen. Die Ausbeute beträgt ca. 40 pCt. der theoretisch möglichen.

Das Trimethyl-cumarin besitzt nicht mehr den typischen Cumaringeruch. Es ist in Chloroform, Eisessig und Benzol sehr leicht, in Aether und Alkohol etwas schwerer und in Benzin schwer löslich.

0.1605 g Sbst.: 0.4501 g CO<sub>2</sub>, 0.0922 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 76.56, H 6.43.

Gef. » 76.48, » 6.43.

Beim Kochen mit 33-procentiger Kalilauge geht das Trimethylcumarin nur sehr langsam in Lösung, und selbst nach stundenlangem Erhitzen wird aus dieser Lösung mit Kohlensäure wieder das unveränderte Cumarin gefällt. Ebenso verhält es sich beim Kochen mit Natriumäthylat.