

146. F. Peters und H. Simonis: Über das 2-Methyl-cumarin.

(Eingegangen am 25. Februar 1908.)

Die bekannte schöne Synthese des Methylcumarins von v. Pechmann¹⁾ aus Acetessigester und Phenol ergibt nach Angaben des Verfassers bei ihrer praktischen Ausführung nur einen wenig befriedigenden Erfolg; denn die Ausbeute beträgt höchstens 3 % der Theorie; z. B. aus 20 g Acetessigester + 40 g Phenol im günstigsten Falle 0.8 g Methylcumarin!

Wir sind der Frage nach der Verbesserung dieser Ausbeute nähergetreten, als wir beabsichtigten, die Studien des einen von uns²⁾ über die Bromderivate des Cumarins fortzusetzen und sie auf das Methylhomologe zu übertragen zwecks Sicherstellung und Aufklärung gewisser Stellungsisomeriefragen. Infolge der erwähnten Schwierigkeit der Darstellung des β - d. i. 2-Methylcumarins³⁾ sind Halogenderivate desselben bisher noch nicht bekannt.

Da die Ursache der schlechten Ausbeute an Methylcumarin vermutlich darin zu suchen war, daß das Phenol durch die konzentrierte Schwefelsäure schneller sulfuriert wird, als es sich mit dem Acetessigester vereinigt, so war zu erwarten, daß ein Versuch mit einer weniger konzentrierten Schwefelsäure günstiger ausfallen würde, und zwar möglichst mit einer solchen, die zwar noch wasserentziehend, aber nicht mehr sulfurierend wirkt. Bistrzycki benutzte bei der Kondensation von Mandelsäure mit Pheuol⁴⁾ eine Schwefelsäure von 73 % H_2SO_4 -Gehalt, welche der Formel eines Dihydrats, $H_2SO + 2H_2O$ bzw. $S(OH)_6$, entspricht.

Als wir Acetessigester auf Phenol unter Zugabe von 73-proz. Schwefelsäure einwirken ließen und hierbei zweckmäßig die Temperatur auf 75° steigerten, trat unter Rotfärbung des Gemisches eine Reaktion ein, und die Temperatur stieg von selbst um etwa 10°. Andauerndes Rühren des Reaktionsgemisches macht ein Stehenlassen desselben (nach v. Pechmanns Angaben 12 Stunden) unnötig. Diese Modifikation erlaubt auch, die angegebenen Mengenverhältnisse der Komponenten insofern abzuändern, als der große Überschuß an Phenol — nach v. Pechmann das Dreifache der theoretisch erforderlichen Menge — beträchtlich reduziert werden kann. Die Ausbeute an

1) Diese Berichte **16**, 2127 [1883]; **34**, 421 [1901].

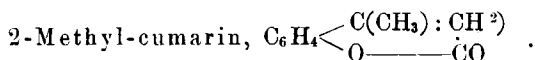
2) Simonis und Wenzel, diese Berichte **33**, 421, 1961, 2326 [1900].

3) Über die Bezifferung der Cumarinderivate vergl. Simonis, diese Berichte **34**, 781 [1901].

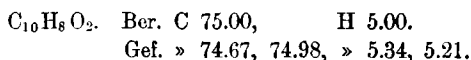
4) Diese Berichte **28**, 989 [1895]; **30**, 124 [1897].

Methylcumarin konnte auf diese Weise auf das Siebenfache der Angabe v. Pechmanns, d. h. 21 % der Theorie, erhöht werden.

Die Frage nach der Konstitution des entstehenden Produkts als 2-Methylcumarin (nicht etwa Methylchromon, $C_6H_4 \begin{matrix} \swarrow CO \cdot CH \\ \searrow O \cdot C \cdot CH_3 \end{matrix}$) konnte dadurch gelöst werden, daß es gelang, die Verbindung in die schon von Hantzsch auf anderem Wege¹⁾ erhaltene Methylcumarilsäure überzuführen.



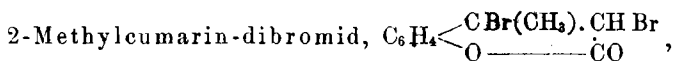
Zu 180 ccm einer reinen Schwefelsäure vom spez. Gew. 1.655, die sich in einem Kolben mit Rührwerk und Thermometer befinden, wird mittels eines Tropftrichters eine Lösung von 30 g trockenem Phenol in 20 g Acetessigester langsam zugegeben. Nach etwa einer Stunde wird die stets gerührte Masse auf dem Wasserbade auf 75° erwärmt. Die auftretende Reaktionswärme läßt die Temperatur bis auf 85° steigen. Die klare rote Flüssigkeit wird nach dem Abkühlen in 1½ l Wasser eingegossen und die so entstehende Lösung samt ausgeschiedener Masse ausgeäthert. Nach dem Sättigen mit Kochsalz wird nochmals ausgeäthert. Die vereinigten ätherischen Lösungen werden so lange mit verdünnter Natronlauge ausgeschüttelt, als letztere sich hierbei noch färbt. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleibt ein farbloses Öl, welches beim Abkühlen zu einer weißen Masse erstarrt. Die aus Wasser oder Ligroin umkrystallisierte Substanz bildet lange, weiße Nadeln vom Schmp. 90° und nur schwachem Geruch.



Aus den angegebenen Mengen wurden durchschnittlich 5 g Substanz = 21 % der theoretischen Ausbeute erhalten; aus 200 g Acetessigester und 300 g Phenol (in mehreren Anteilen verarbeitet) 50 g 2-Methylcumarin.

Die Verbindung löst sich in warmen, konzentrierten Alkalien. Die Lösung fluoresciert nach dem Verdünnen nicht.

Das

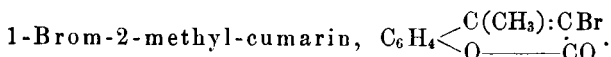


ist sehr unbeständig und bildet kleine rote Nadeln, welche beim Trocknen andauernd Bromwasserstoff abspalten. Die Verbindung scheidet sich beim Auflösen äquimolekularer Mengen 2-Methylcumarin

¹⁾ Diese Berichte **19**, 1296 [1886].

²⁾ Ausführliche Darstellungsweise, siehe Peters, Inaug.-Diss., Berlin (Universität) 1908.

und trockenem Brom in Schwefelkohlenstoff nach einiger Zeit als voluminöser Nadelbrei aus. Die ausgewaschenen und zwischen Fließpapier getrockneten, roten Nadeln verblässen beim Aufbewahren — schneller bei Berührung mit wasserhaltigen Mitteln, und der Gehalt an Brom geht von dem nahezu theoretischen Wert der frischen Substanz (50.0 % Br) auf 32.7 % zurück. Hierbei entsteht das



Die Verbindung wird am bequemsten durch Umkrystallisieren des obigen Dibromids aus Wasser erhalten und bildet farblose Prismen vom Schmp. 114°, die in den üblichen Lösungsmitteln löslich sind.

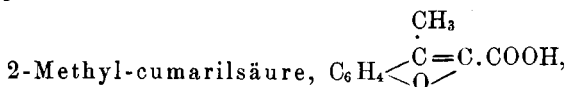
0.1903 g Sbst.: 0.3532 g CO₂, 0.0530 g H₂O. — 0.1930 g Sbst.: 0.1508 g AgBr.

C₁₀H₇BrO₂. Ber. C 50.21, H 2.93, Br 33.47.

Gef. » 50.58, » 3.05, » 33.15.

Die 1-Stellung des Bromatoms konnte dadurch bewiesen werden, daß die Verbindung mit starkem Alkali Bromwasserstoff verliert und hierbei in die von Hantzsch¹⁾ schon auf anderem Wege erhaltene 2-Methylcumarilsäure übergeht.

Diese



kann auch durch Erhitzen des beschriebenen Dibromids mit 30-proz. Kalilauge zunächst als Kaliumsalz, C₁₀H₇O₃K + 1 H₂O (seidenglänzende Nadeln), erhalten werden und krystallisiert aus verdünntem Alkohol in federartigen Prismen vom Schmp. 188° aus²⁾.

Die neutrale Kaliumsalzlösung wird durch Kupfer- und Nickellösungen hellgrün, durch Eisen- rotbraun, Kobalt- rosafarbig und durch Aluminium-, Calcium-, Strontium-, Barium- und Zinklösungen käsig weiß gefällt.

Das Kupfersalz, C₂₀H₁₄O₆Cu + 3 H₂O, bildet grünliche Nadeln³⁾.

Der Methylester, C₁₁H₁₀O₃, aus dem entwässerten Kaliumsalz, Methyljodid und Methylalkohol durch 4-stündiges Erhitzen im Rohr auf 160° dargestellt, bildet nach dem Umkrystallisieren aus heißem Wasser lange, glänzende Nadeln vom Schmp. 70°³⁾.

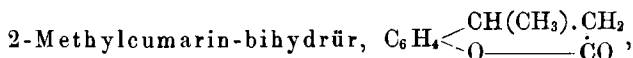
Bei der trocknen Destillation eines innigen Gemisches von methylcumarilsaurem Kalium mit der gleichen Gewichtsmenge Ätzkalk destilliert unter Abspaltung von Kohlendioxyd bei 189°³⁾ das 2-Methylcumaron²⁾, C₉H₈O, über. Dieses bildet ein farbloses, lichtbrechendes

¹⁾ Diese Berichte 19, 1292 [1886].

²⁾ Die analytischen Belege siehe Dissertation Peters.

³⁾ Nach Hantzsch 188—189°.

Öl, ist unlöslich in Wasser und Alkalien und gibt mit konzentrierter Schwefelsäure eine rotgelbe, beim Erwärmen prächtig rot werdende Farbenreaktion.



krystallisiert in farblosen, monoklinen Prismen vom auffallend hohen Schmp. 278°.

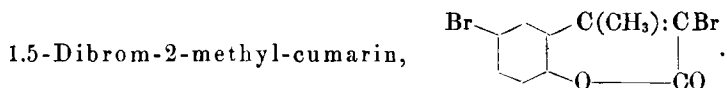
In eine Lösung von 5 g 2-Methylcumarin in 200 ccm verdünntem Alkohol wurden allmählich im Kohlendioxydstrom 100 g frisches 3-proz. Natriumamalgam eingetragen und die Masse auf dem Wasserbade erwärmt. Das sich ausscheidende Bihydrür wurde nach dem Erkalten abfiltriert und aus sehr viel Alkohol umkrystallisiert.

0.1946 g Sbst.: 0.5293 g CO₂, 0.1089 g H₂O.

C₁₀H₁₀O₂. Ber. C 74.08, H 6.17.

Gef. » 74.17, » 6.22.

Die Verbindung ist im Gegensatz zum 2-Methylcumarin in den meisten Lösungsmitteln fast unlöslich. Die heiße alkoholische Lösung enthält nur 0.2 g Substanz im Liter. Kohlensaure Alkalien spalten die Verbindung nicht auf, kaustische nur sehr schwer.



5 g 2-Methylcumarin und 10 g Brom wurden mit wenig Schwefelkohlenstoff und einer Spur Jod 4 Stunden auf 140° (im Schießrohr) erhitzt. Der erkaltete Rohrinhalt wird aus Alkohol oder Ligroin umkrystallisiert. Schöne gelbliche Nadeln vom Schmp. 167°.

0.1993 g Sbst.: 0.2735 g CO₂, 0.0348 g H₂O. — 0.1917 g Sbst.: 0.2268 g AgBr.

C₁₀H₆O₂Br₂. Ber. C 37.74, H 1.89, Br 20.31.

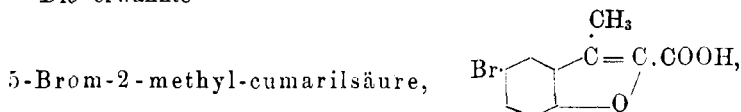
Gef. » 37.41, » 1.94, » 50.34.

Die Verbindung ist unlöslich in Wasser, schwer in Alkohol und Ligroin, leicht in Essigester, Aceton und Äther löslich.

Der Sitz der beiden Bromatome konnte auf folgende Weise ermittelt werden: Durch Verseifen mit konzentriertem Alkali entsteht das Salz einer Monobromcumarilsäure, wodurch die 1-Stellung des einen Bromatoms bewiesen ist. Da die Synthese des 1.5-Dibrom-2-methylcumarins aus *p*-Bromphenol und α -Brom-acetessigester wegen der Unbeständigkeit des letzteren nicht ausführbar ist, wurde das *p*-Bromphenol mit Acetessigester selbst kondensiert. Hierbei entsteht das 5-Brom-2-methyl-cumarin, welches beim Bromieren und Verseifen

des Bromprodukts¹⁾ die gleiche 5-Brommethylcumarilsäure liefert, wie das zu untersuchende Dibrommethylcumarin. Die 5-Stellung des zweiten Bromatoms ist dadurch bewiesen.

Die erwähnte



fällt als Kaliumsalz beim Verseifen obigen Dibrommethylcumarins mit nicht zu großer Menge 30-proz. Kalilauge aus. Die wäßrige Lösung gibt auf Zusatz von Mineralsäure eine schwefelgelbe Fällung der Säure.

Gelbe Nadelaggregate (aus Benzol) vom Schmp. 155°.

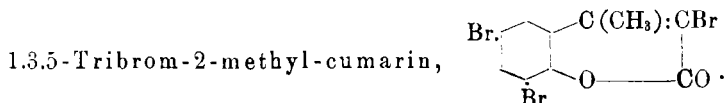
0.1810 g Sbst.: 0.3106 g CO₂, 0.0490 g H₂O. — 0.2063 g Sbst.: 0.1532 g AgBr.

C₁₀H₇BrO₃. Ber. C 47.07, H 2.75, Br 31.37.

Gef. » 46.80, » 3.01, » 31.63.

Schwer löslich in Wasser, Ligroin und kaltem Benzol, leichter in Alkohol, Äther usw. Beim Erhitzen der trocknen Säure mit Ätzkalk destillierten ganz geringe Mengen eines braunen Öls von ausgesprochenen Cumaron-Eigenschaften über, die Substanz reichte aber nach der Reinigung nicht mehr zur quantitativen Analyse aus. Charakteristisch für das zweifellos entstandene 5-Brom-2-methyl-cumaron ist die intensiv kirschrote Färbung desselben mit Vitriolöl.

Kaliumsalz, C₁₀H₆BrO₃K + 2 H₂O, weiße, glänzende Nadeln²⁾. Kupfersalz, (C₁₀H₆BrO₃)₂Cu + 2 H₂O, schöne hellgrüne Nadeln²⁾. Die Lösung des Kaliumsalzes wird durch Kupfer- und Nickelsalze grün, Eisen- rotbraun, Aluminium-, alkalische Erden- und Zinksalzlösungen weiß gefällt.



1.2 g 2-Methylcumarin + 4.6 g Brom + 0.5 g Jod + 4 ccm Wasser wurden im Schießrohr 4 Stunden auf genau 175° erhitzt, der Rohrinhalt nach dem Erkalten zunächst mit absolutem Alkohol ausgekocht und dann dreimal aus siedendem Eisessig umkrystallisiert. Ausbeute 40 % der Theorie.

Weiße Prismen vom Schmp. 196°, löslich in kaltem Benzol und Äther, heißem Eisessig und Ligroin, unlöslich in Alkohol, Wasser und verdünntem Alkali.

¹⁾ Hierbei entsteht ein Gemisch von 1.5- und 3.5-Dibrommethylcumarin.

²⁾ Die analytischen Belege s. Peters, Dissertation.

0.2088 g Sbst.: 0.2320 g CO₂, 0.0303 g H₂O. — 0.1976 g Sbst.: 0.2789 g AgBr.

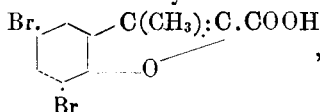
C₁₀H₅O₃Br₃. Ber. C 30.23, H 1.26, Br 60.45.
Gef. » 30.39, » 1.60, » 60.10.

Da die gleiche Verbindung durch Bromieren sowohl von 1.5-Dibrommethylcumarin, als auch des Gemisches von 1.5- und 3.5-Dibrommethylcumarin entsteht (siehe später), war dadurch ihre Konstitution als 1.3.5-Tribromverbindung bewiesen. Ferner führt die gleiche Bromierungsmethode das Cumarin in das 1.3.5-Tribromcumarin über, dessen Konstitution (als 1.3.5-Tribromverbindung) von Simonis und Wenzel auch durch Synthese aus dem 3.5-Dibromsalicylaldehyd bewiesen werden konnte¹⁾.

Die 1-Stellung eines Bromatoms ist ferner durch die Bildung einer Dibrommethylcumarilsäure beim Verseifen gesichert²⁾.

Diese

3.5-Dibrom-2-methyl-cumarilsäure,

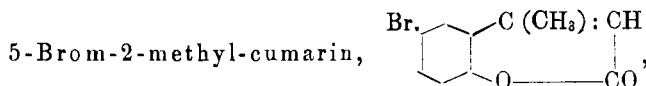


fällt als gelber, flockiger Niederschlag aus der beim Verseifen des Tribrommethylcumarins mit 30-prozentiger Kalilauge entstandenen Kaliumsalzlösung aus. Sie ist in Alkohol, Äther und Benzol löslich, Schmp. 96°. Die neutrale Kaliumsalzlösung gibt die gleichen Fällungsreaktionen, wie die schon beschriebene Monobrommethylcumarilsäure.

0.2012 g Sbst.: 0.2609 g CO₂, 0.0399 g H₂O. — 0.1712 g Sbst.: 0.1914 g AgBr.

C₁₀H₅O₃Br₂. Ber. C 35.93, H 1.80, Br 47.90.
Gef. » 35.36, » 2.20, » 47.56.

Kupfersalz, (C₁₀H₅Br₂O₃)₂Cu + 2H₂O, grünliche, mikroskopische Nadeln. (Analysen loc. cit.)



wurde in der beim 2-Methylcumarin beschriebenen Weise aus 30 g *p*-Bromphenol und 20 g Acetessigesther dargestellt. Zur Erhöhung der Ausbeute erwies es sich als zweckmäßig, zu den 180 ccm 73-prozentiger Schwefelsäure noch eine geringe Menge konzentrierter Säure zuzusetzen. Der aus Alkohol umkrystallisierte Ätherrückstand bildet fast farblose Nadeln vom Schmp. 187°.

¹⁾ Diese Berichte **33**, 2322 [1900].

²⁾ Einen direkten Beweis der 3.5-Stellung durch Oxydation siehe später.

0.1985 g Sbst.: 0.3644 g CO₂, 0.0558 g H₂O. — 0.1992 g Sbst.: 0.1573 g AgBr.

C₁₀H₇BrO₂. Ber. C 50.21, H 2.93, Br 33.47.
Gef. » 50.06, » 3.12, » 33.59.

Wenig löslich in Äther und verdünntem Alkohol, leichter in Benzol, Aceton und Chloroform. Brom wirkt auf die Verbindung in der Kälte nicht ein. Ein Dibromid konnte deshalb nicht erhalten werden. Beim Erhitzen der Substanz mit einer äquimolekularen Menge Brom, wenig Schwefelkohlenstoff und einer Spur Jod im Schießrohr (4 Stunden auf 120°) ließ sich nach dem Abdampfen des Lösungsmittels eine gelbe, krystallisierte Substanz isolieren und auch umkrystallisieren, die bei der Analyse die Zusammensetzung eines Dibrommethylcumarins ergab.

0.1766 g Sbst.: 0.2195 g AgBr.

C₁₀H₆Br₂O₂. Ber. Br 50.31. Gef. Br 50.83.

Der unscharfe Schmelzpunkt (135—145°) im Verein mit der mikroskopischen Untersuchung ließen aber erkennen, daß ein Gemisch von zwei isomeren Dibromverbindungen vorlag. Die gleichen Löslichkeiten machten eine Trennung durch Umkrystallisieren unmöglich.

Es war aus Analogiefällen¹⁾ zu vermuten, daß das zweite Bromatom die beiden labilen Wasserstoffe in 1 bzw. 3 ersetzt hatte, das Gemisch somit aus 1.5- und 3.5-Dibrommethylcumarin bestand. Durch Einwirken von überschüssigem Brom auf das Gemisch oder auch dessen Ausgangssubstanz, das 5-Brommethylcumarin, entsteht glatt das 1.3.5-Tribrommethylcumarin²⁾.

Ferner läßt sich das Gemisch nur zum Teil (die 1.5-Verbindung) mit konzentriertem Alkali verseifen unter Bildung der beschriebenen 5-Brommethylcumarilsäure. Da der restliche Anteil (3.5-Verbindung) hierbei nicht unverändert bleibt, ließ sich eine Trennung auch dadurch nicht bewerkstelligen.

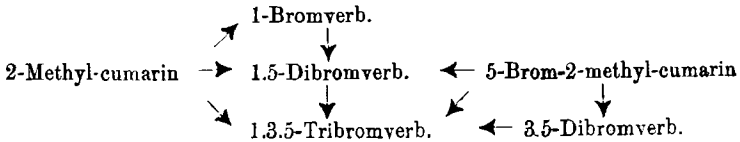
Der Versuch, die 3.5-Verbindung synthetisch durch Kondensation von 2.4-Dibromphenol und Acetessigester zu erhalten, scheiterte trotz mannigfacher Variierung der Bedingungen. Da auch das einfache *o*-Bromphenol sich mit Acetessigester nicht kondensieren ließ, dürfte wohl anzunehmen sein, daß in *o*-Stellung bromierte Phenole mit Acetessigester unter Anwendung von Schwefelsäure nicht kondensiert werden können.

Es gelang aber, einen direkten Beweis für die 3-Stellung des Broms dadurch zu erbringen, daß das 1.3.5-Tribrommethylcumarin in alkalischer Lösung, d. h. als Dibrommethylcumarilsäure mit Perman-

¹⁾ Vergl. diese Berichte **33**, 2322 [1900]. ²⁾ Näheres Diss. Peters.

ganat sich leicht zu einer Dibromsalicylsäure oxydieren läßt, welche durch ihren Schmp. 223° und ihre Eigenschaften als 3.5-Dibromsalicylsäure identifiziert werden konnte¹⁾.

Die beschriebenen Verbindungen lassen sich in übersichtlicher Weise wie folgt ordnen:



1.2-Dimethyl-cumarin, $C_6H_4 \begin{array}{l} \text{C(CH}_3\text{):C(CH}_3\text{)} \\ \text{O} \text{---} \text{CO} \end{array}$, wurde durch Kondensation von Methylacetessigester und Phenol in der beim 2-Methylcumarin beschriebenen Weise dargestellt. Es schmilzt bei 115° und ist isomer dem von v. Pechmann auf anderem Wege²⁾ erhaltenen 2.5-Dimethylcumarin (Schmp. 148°). Weiße Nadeln (aus Alkohol), löslich in viel heißem Wasser, Alkohol, Äther und Benzol. Die (rote) Lösung in konzentrierter Schwefelsäure fluoresciert (grün) noch in einer Verdünnung 1:500000.

0.2091 g Sbst.: 0.5838 g CO₂, 0.1158 g H₂O.

$C_{11}H_{10}O_2$. Ber. C 75.86, H 5.75.

Gef. » 76.14, » 6.11.

Die Verbindung bildet kein Dibromid mehr; bei energischer Einwirkung von Brom tritt Substitution ein, welche in diesem Falle nur im Benzolkern stattfinden kann.

Organ. Laboratorium der Techn. Hochschule zu Berlin.

¹⁾ Weitere Derivate des 2-Methylcumarins sind auf meine Veranlassung von Hrn. cand. J. Holländer dargestellt worden. Bisher wurden analysiert:

2-Methyl-thiocumarin, $C_{10}H_8OS$, Schmp. 122°.

2-Methylcumarin-oxim, $C_{10}H_9NO_2$, Schmp. 166°.

2-Methylcumarin-phenylhydrazon $C_{16}H_{14}ON_2$, Schmp. 106°.

Dinitro-2-methylcumarin, $C_{10}H_6N_2O_5$, Schmp. 232°.

2-Methylcumarin-semicarbazon, $C_{11}H_{11}N_3O_2$, Schmp. 200°.

²⁾ Diese Berichte 27, 2127 [1894].

Simonis.