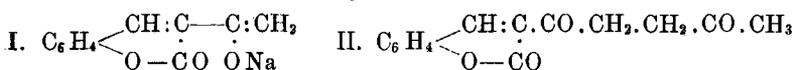


56. Oskar Widman: Über eine neue Gruppe von Cyclopropan-Derivaten. I: Die Einwirkung von Phenyl-acylhalogeniden auf 3-Acidyl-cumarine bei Gegenwart von Natriumalkoholat.

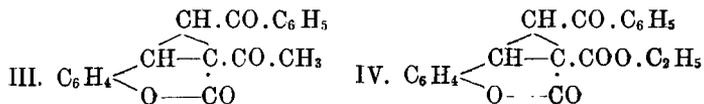
(Eingegangen am 23. Januar 1918.)

Vor 15 Jahren habe ich das Verhalten des 3-Acetyl-cumarins zur Natronlauge untersucht und bin dabei zu der Auffassung gekommen, daß die in der Kälte gebildete, stark gelbe Natriumverbindung die Konstitution (I.) besitzt¹⁾. Diese Untersuchung habe ich in der letzten Zeit wieder aufgenommen.



Diese Formel läßt erwarten, daß die Verbindung wie Natracetessigester mit Haloidestern reagieren könne. Ein Versuch mit Äthyljodid zeigte indessen, daß in der Kälte keine Einwirkung stattfindet. Erwärmen ist aber nicht angängig, weil die Natriumverbindung dabei Veränderung erleidet. Ich wählte dann eine andere Halogenverbindung mit beweglicherem Halogenatom, nämlich Phenacylbromid resp. -chlorid. Dabei trat sehr leicht, sogar bei Eiskühlung, Reaktion ein, und eine Verbindung entstand, deren Zusammensetzung der für die Formel (II.) berechneten entsprach.

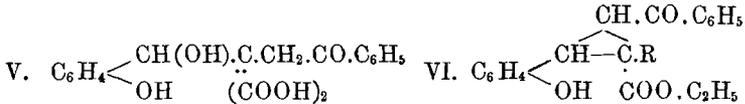
Die Verbindung kann aber nicht diese Konstitution haben, denn sie reduziert nicht Kaliumpermanganat in Acetonlösung sogar bei längerem Kochen. Die Doppelbindung des Cumarinringes kann deshalb nicht mehr vorhanden sein, vielmehr muß sich eine Phenacylidengruppe an diese Doppelbindung angelagert haben unter Bildung von 3-Acetyl-3.4-phenacyliden-cumarin, d. h. einem Cyclopropan-Derivat (III.). Daß dies wirklich der Fall ist, habe ich auch



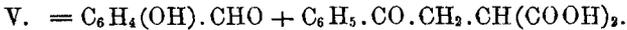
auf eine andere Weise nachweisen können. Wie das Acetylcumarin verhält sich nämlich auch der Cumarin-3-carbonsäureester. Beim Eintröpfeln einer Natriumalkoholat-Lösung in ein äquimolekulares Gewicht von dem Ester und Phenacylbromid bekommt man den 3.4-Phenacyliden-cumarin-3-carbonsäureester (IV.), also wiederum ein Cyclopropan-Derivat.

¹⁾ B. 35, 1153 [1902].

Wird dieses mit Alkalilauge verseift, so entsteht unter Hydrolyse sowohl des Cyclopropan-Ringes, als auch des Cumarin-Ringes eine zweibasische Säure (V.).



In der Mutterlauge befindet sich aber neben Salicylaldehyd eine andere, ebenfalls zweibasische Säure, die bei 177—178° unter starker Gasentwicklung schmilzt und sich mit der von Kues und Paal synthetisch gewonnenen Phenacyl-malon'säure identisch zeigt:



Damit ist erwiesen, daß sich bei der ursprünglichen Reaktion der Phenacyliden-Rest an das 3-Kohlenstoffatom des Cumarinringes gebunden hat und damit auch, daß die angegebene Formel richtig ist.

Diese Bildung von Cyclopropan-Derivaten ist zweifellos überraschend und ladet zu einem eingehenden Studium ein. Die Darstellung wird so ausgeführt, daß in ein äquimolekulares Gemisch von Phenacylbromid oder -chlorid und Acidyl-cumarin in Alkohol 1 Mol. Natriumalkoholat unter Eiskühlung eingetropt wird. Verfäht man in ganz gleicher Weise, nur unter Weglassen des Acidyl-cumarins, so entstehen, wie bekannt, in vorzüglicher Ausbeute die sogenannten » α - und β -Halogen-diphenacyle«, welche von mir¹⁾ als *cis*- und *trans*-Halogen-3.4-oxido-3.5-diphenyl-tetrahydrofurane erkannt worden sind. Bemerkenswert ist, daß bei Gegenwart von 3-Acidyl-cumarinen keine Spur von diesen Verbindungen wahrzunehmen ist. Die Bildungstendenz der fraglichen Cyclopropan-Derivate ist also auffallend groß.

Da diese Reaktion meines Wissens neu ist und ohne Analogie dasteht, habe ich zunächst ihre Tragweite festzustellen gesucht. In dieser Mitteilung soll über die Additionsprodukte des Phenacylidens mit den 3-Acetyl-, -Propionyl-, -Benzoyl- und -Cyan-cumarinen, wie auch mit dem Cumarin-3-carbonsäure-methyl- und -äthylester berichtet werden.

Neben diesen Cyclopropan-cumarinen entstehen indessen auch Nebenprodukte, die in gewissen Fällen isoliert werden konnten. Sie unterscheiden sich von den Hauptprodukten betreffs Zusammensetzung durch einen Mehrgehalt von einem Molekül Alkohol. Auch diese reduzieren Kaliumpermanganat nicht. Sie sind also ebenfalls Cyclopropan-Derivate und müssen die Konstitution des α -Acidyl- α,β -phen-

¹⁾ A. 400, 86 [1913].

acyliden-cumarinsäureesters (VI.) besitzen. In Übereinstimmung hiermit geben sie auch im Gegensatz zu den Muttersubstanzen Acetyl-derivate.

Versuchs-Teil.

3-Acetyl-3.4-phenacyliden-cumarin (III.).

15 g 3-Acetyl-cumarin und 15 g ω -Brom-acetophenon (oder 12.3 g Chlor-acetophenon) wurden in warmem »absolutem« Alkohol gelöst und die Lösung mit einer Kältemischung gekühlt, wobei eine große Menge auskrystallisierte. Dann wurde 1.84 g (1 Atom) in Alkohol gelöstes Natrium langsam eingetropt. Jeder Tropfen rief Gelbfärbung hervor, die jedoch beim Umschütteln sofort verschwand. Bald begann die gebildete Verbindung auszukrystallisieren. Nach beendeter Operation wurde die neutral reagierende Flüssigkeit abfiltriert und die Krystallmasse mit ein wenig Alkohol und dann mit Wasser gewaschen. Sie wird am besten aus Eisessig umkrystallisiert. Ausbeute etwa 35 % der berechneten. Das Chlor-acetophenon gibt etwas mehr, das Brom-acetophenon etwas weniger.

Der Körper löst sich in kochendem Alkohol schwer, in Eisessig und Benzol leichter. Seidenglänzende Nadeln. Schmp. 184°.

0.1833 g Sbst.: 0.5003 g CO₂, 0.079 g H₂O. — 3.859 mg Sbst. (nach Pregl): 10.55 mg CO₂, 1.67 mg H₂O.

C₁₉H₁₄O₄ (306.1). Ber. C 74.48, H 4.61.
Gef. » 74.44, 74.60, » 4.82, 4.84.

Die Verbindung gibt keine Eisenchloridreaktion und reduziert Chamäleon in Acetonlösung nicht. Jod und Natronlauge bewirken deutlichen Jodoform-Geruch. Kalte, konzentrierte Schwefelsäure löst die Substanz mit blutroter Farbe.

α -Acetyl- α,β -phenacyliden-cumarinsäure-äthylester (VI.).

Die eben erwähnte alkoholische Flüssigkeit setzt beim Verdampfen des Alkohols ein zähes Öl ab, das nach einigen Tagen zu harten, glänzenden Krystallen zum Teil erstarrt. Nach Entfernen des übrigen Öls durch vorsichtiges Waschen mit kaltem Methylalkohol kann die Verbindung aus Ligroin-Benzol umkrystallisiert werden. Glasglänzende, spröde, viereckige, schief abgeschnittene Prismen. In warmem Alkohol und Benzol äußerst leicht löslich. Schmp. 117°.

3.684 mg Sbst. (nach Pregl): 9.66 mg CO₂, 1.86 mg H₂O. — 4.003 mg Sbst.: 10.510 mg CO₂, 1.92 mg H₂O.

C₂₁H₂₀O₅ (352.16). Ber. C 71.56, H 5.72.
Gef. » 71.51, 71.61, » 5.65, 5.37.

Gibt keine Eisenchloridreaktion, reduziert sehr langsam, nicht sofort Kaliumpermanganat in Acetonlösung, wie die Phenolgruppe zu erwarten läßt.

α -Acetyl- α,β -phenacyliden-[acetyl-cumarinsäure]-
äthylester.

Kocht man die eben beschriebene Verbindung einige Minuten mit Essigsäureanhydrid und erwärmt dann die Lösung 2 Stunden im Wasserbade, so erhält man nach Abdampfen zur Trockne ein Öl, das nicht direkt zum Erstarren zu bringen ist. Nach monatelangem Stehen scheidet es aber freiwillig Krystalle ab. Die Verbindung kann dann aus Methylalkohol umkrystallisiert werden. Prachtvolle, diamantglänzende, harte, Oktaedern gleichende Krystalle, die bei 89° schmelzen und in den gewöhnlichen Lösungsmitteln leicht löslich sind.

4.874 mg Sbst. (nach Pregl): 12.53 mg CO₂, 2.59 mg H₂O.

C₂₃H₂₂O₆ (394.18). Ber. C 70.02, H 5.63.

Gef. » 70.11, » 5.95.

Reduziert auch bei längerem Kochen Kaliumpermanganat in Acetonlösung nicht.

3-Propionyl-cumarin.

Wenn man 5 g Propionyl-essigester mit 4.3 g Salicylaldehyd versetzt und in die mit Kochsalz und Eis auf —5° abgekühlte Mischung 0.4 g Piperidin einführt, so erstarrt die Masse bei gut gelungener Operation binnen etwa 2 Stunden. Die Reaktion ist unzuverlässig, denn nicht selten erhält man nur ein unkrystallisierbares Öl. Die Verbindung löst sich in warmem Alkohol oder Benzol äußerst leicht, in Methylalkohol etwas schwieriger. Zentimeterlange, seidenglänzende Nadeln. Schmp. 134°.

0.1780 g Sbst.: 0.4666 g CO₂, 0.0813 g H₂O.

C₁₂H₁₀O₃ (202.08). Ber. C 71.26, H 4.99.

Gef. » 71.49, » 5.11.

3-Propionyl-3.4-phenacyliden-cumarin (Typ III.).

Diese Verbindung wird in derselben Weise wie die entsprechende Acetylverbindung (III.) dargestellt. Die Löslichkeitsverhältnisse sind auch hauptsächlich dieselben. Krystallisiert aus Eisessig in langen, platten Nadeln, aus Benzol in haarfeinen Nadeln, die bei 157—158° langsam schmelzen.

4.980 mg Sbst.: 13.70 mg CO₂, 2.37 mg H₂O.

C₂₀H₁₆O₄ (320.13). Ber. C 74.97, H 5.04.

Gef. » 75.03, » 5.32.

Die Reaktionen stimmen mit denjenigen der Acetylverbindung mit Ausnahme der Jodoformreaktion überein.

α -Propionyl- α,β -phenacyliden-cumarinsäure-äthylester
(Typ VI).

Die bei der Darstellung der eben beschriebenen Verbindung erhaltene alkoholische Mutterlauge hinterläßt nach Verjagen des Alkohols ein Öl, das nach längerem Stehen erstarrt und nach Waschen mit Wasser aus Ligroin-Benzol umkrystallisiert werden kann. Derbe Nadeln oder Prismen, die Krystallbenzol enthalten und unscharf bei etwa 56° schmelzen. An der Luft entweicht allmählich das Benzol, und der Schmelzpunkt steigt. Äußerst leicht löslich in kaltem Alkohol oder Essigester. Leicht löslich in warmem Eisessig; krystallisiert daraus in schönen, kurzen Prismen oder länglichen, unregelmäßig sechseitigen Tafeln, die langsam bei 109—110° schmelzen.

3.855 mg Sbst.: 10.20 mg CO₂, 2.27 mg H₂O.

C₂₂H₂₂O₅ (366.18). Ber. C 72.10, H 6.06.

Gef. » 72.16, » 6.59.

3-Benzoyl-cumarin.

18 g Salicylaldehyd und 28.3 g Benzoyl-essigester (molekulare Mengen) wurden bei —12° tropfenweise mit etwa 1.5 g Piperidin versetzt. Am folgenden Tag war die Masse erstarrt. Nach Krystallisation aus Alkohol und darauf aus Eisessig schmolz die ganz reine Substanz bei 135—136°. Große, wohl ausgebildete, glasglänzende, schief abgeschnittene, vierseitige Prismen. Ausbeute 26.3 g (71 %). Mehrere Darstellungen ergaben dasselbe Resultat.

5.314 mg Sbst.: 14.89 mg CO₂, 1.975 mg H₂O.

C₁₆H₁₀O₃ (250.08). Ber. C 76.78, H 4.03.

Gef. » 76.42, » 4.16.

Nach E. Knoevenagel und R. Arnot¹⁾ soll die Verbindung bei 130° schmelzen und in weißen Nadeln krystallisieren.

3-Benzoyl-3.4-phenacyliden-cumarin (Typ III).

In ähnlicher Weise wie das Acetylderivat wurde diese Verbindung aus Benzoyl-cumarin, Chlor-acetophenon und Natriumalkoholat dargestellt. Die ausgeschiedene Krystallmasse, die sehr unscharf bei 148—165° schmolz, wurde mehrmals mit Alkohol ausgekocht und der Rückstand aus kochendem Eisessig umkrystallisiert. Längliche, sechseitige oder schief abgeschnittene, vierseitige Tafeln, die bei 189—190°

¹⁾ B. 37, 4497 [1904].

konstant schmelzen. Leicht löslich in warmem Benzol und Eisessig, schwer löslich auch in kochendem Alkohol. Entfärbt auch nicht beim Kochen Kaliumpermanganat in Acetonlösung zum Unterschied von Benzoyl-cumarin, das es schon in der Kälte tut.

3.773 mg Sbst.: 10.807 mg CO₂, 1.596 mg H₂O.

C₂₄H₁₆O₄ (368.13). Ber. C 78.23, H 4.38.

Gef. » 78.12, » 4.73.

Die Alkohol-Auszüge enthalten eine andere größtenteils bei etwa 150° schmelzende, in unregelmäßig sechsseitigen Tafeln krystallisierende, mit jener isomere Verbindung. Bei einer Reihe von 12 systematisch ausgeführten, fraktionierten Umkrystallisierungen aus verschiedenen Lösungsmitteln (Alkohol, Benzol, Eisessig) erwies es sich indessen unmöglich, diese in reinem Zustande zu isolieren. Die Schmelzpunkte der Fraktionen schwankten von 148—152° bis auf 189—190° (ein kleiner Teil). Aller Wahrscheinlichkeit nach liegt hier Stereoisomerie vor.

Es ist anzunehmen, daß bei der Anlagerung der Phenacyliden-Gruppe an die Doppelbindung des Benzoyl-cumarins zwei *cis-trans*-isomere Cyclopropan-Derivate entstehen. Die Verhältnisse erinnern an die Bildung von zwei stereoisomeren Furfuran-Derivaten bei der Einwirkung von Natriumalkoholat auf ω -Chlor-acetophenon allein, wobei die *meta*-stabile Form bei Gegenwart von Natriumalkoholat in die stabile, höher schmelzende übergeht. Eine Andeutung zu einem ähnlichen Übergang habe ich auch bei den fraglichen Verbindungen wahrgenommen. Die bei etwa 150° schmelzende Substanz geht aber bei Berührung mit alkoholischem Natriumhydroxyd oder Ammoniak größtenteils in ein unkrystallisierbares, dickes Öl über. Sie reduziert Kaliumpermanganat nicht und gibt keine Eisenchloridreaktion.

4.805 mg Sbst. (Schmp. 148—152°): 13.763 mg CO₂, 1.884 mg H₂O. —
3.771 mg Sbst.: 10.815 mg CO₂, 1.35 g H₂O.

C₂₄H₁₆O₄ (368.12). Ber. C 78.23, H 4.38,

Gef. » 78.12, 78.22, » 4.38, 4.00.

Ein Cumarinsäureester war in diesem Falle nicht wahrzunehmen, könnte aber in den schmierigen Nebenprodukten zugegen sein.

3.4-Phenacyliden-cumarin-3-carbonsäure-äthylester (IV).

Diese Verbindung wurde in gewöhnlicher Weise aus Cumarin-carbonsäure-äthylester¹⁾ dargestellt. Die ausgeschiedene Krystallmasse wurde aus Benzol umkrystallisiert, ist übrigens schon nach Auskochen mit Alkohol genügend rein. In kochendem Alkohol schwer, in Benzol

¹⁾ B. 31, 2593 [1898].

leichter löslich. Platte Nadeln. Schmp. 176—177°. Ausbeute etwa 50 % der Theorie. Reduziert Kaliumpermanganat nicht und gibt keine Eisenchloridreaktion.

4.102 mg Sbst.: 10.793 mg CO₂, 1.797 mg H₂O. — 3.672 mg Sbst.: 9.633 mg CO₂, 1.58 mg H₂O.

C₂₀H₁₆O₅ (336.13). Ber. C 71.40, H 4.80.

Gef. » 71.70, 71.55, » 4.91, 4.81.

Cumarin-3-carbonsäure-methylester.

20 g Malonsäure-methylester und 18.5 g Salicylaldehyd wurden in der Kältemischung gekühlt und mit 20 Tropfen Piperidin versetzt. Nach 2 Tagen war die Masse ganz erstarrt. Durch Waschen mit warmem Alkohol gereinigt, schmolz der Körper bei 116—117°. Ausbeute etwa 85 % der Theorie.

4.631 mg Sbst.: 10.91 mg CO₂, 1.58 mg H₂O.

C₁₁H₈O₄ (204.06). Ber. C 64.70, H 3.95.

Gef. » 64.26, » 3.82.

3,4-Phenacyliden-cumarin-3-carbonsäure-methylester (Typ IV.).

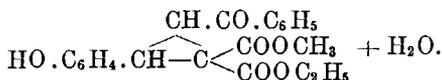
Darstellung und Reaktionen wie beim Äthylester. Platte Nadeln oder langgestreckte Blätter. Schmp. 183°.

4.513 mg Sbst.: 11.655 mg CO₂, 1.84 mg H₂O.

C₁₉H₁₄O₅ (322.11). Ber. C 70.78, H 4.38.

Gef. » 70.44, » 4.57.

α,β-Phenacyliden-salicyliden-malonsäure-methyl- äthyl-ester,



Aus der bei der Darstellung der eben beschriebenen Verbindung erhaltenen, alkoholischen Mutterlauge schied sich nach Verdunsten des Alkohols und längerem Stehen eine rotgelbe, schmierige Krystallmasse ab. Durch Waschen mit kaltem Benzol konnte die Schmiere entfernt werden. Der weiße Rückstand wurde nach Waschen mit Wasser in kaltem Methylalkohol gelöst, die Lösung von ein wenig Phenacyliden-cumarin-carbonsäure-methylester abfiltriert und zur Trockne abgedampft. Der Rückstand wurde dann aus Ligroin-Benzol und schließlich aus Methylalkohol nebst einigen Tropfen Wasser kristallisiert. Schöne, glänzende, schiefe Rhomboeder, die langsam bei 96° schmelzen. Reduziert auch nicht beim Kochen Kaliumpermanganat in Acetonlösung.

3.872 mg Sbst.: 9.23 mg CO₂, 1.94 mg H₂O. — 4.267 mg Sbst.: 10.175 mg CO₂, 2.12 g H₂O. — 0.1625 g Sbst. (bei 100° getr.): 0.0077 g H₂O.

C₂₁H₂₂O₇ (386.18). Ber. C 65.26, H 5.74, H₂O 4.66.
Gef. » 65.01, 65.04, » 5.61, 5.56, » 4.74.

β-o-Oxyphenyl-*β*-oxy-*α*-phenacyl-äthan-
α,α-dicarbonsäure (V).

Der Phenacyliden-cumarin-carbonsäure-methyl-äthyl-ester löst sich äußerst langsam in kalter Natronlauge (4 %), in lauwarmer schneller. Die abgekühlte, gelbe Lösung wurde mit Salzsäure gefällt, wobei deutlicher Geruch nach Salicylaldehyd eintrat. Der Niederschlag wurde aus 50-proz. Essigsäure oder Wasser umkrystallisiert. Kleine, farblose, kurze Prismen oder sechsseitige Täfelchen, die bei ca. 126—128° unter starker Gasentwicklung schmelzen. Die Verbindung zerfließt mit Äthyl- oder Methylalkohol, ist so gut wie unlöslich in Benzol, leicht löslich in Aceton, warmer Essigsäure und siedendem Wasser. Kann nach Trocknen im Exsiccator ohne Gewichtsabnahme mehrere Stunden bei 75° erhitzt werden. Reduziert Kaliumpermanganat in Acetonlösung, was wahrscheinlich von einem Zerfall unter Bildung von Salicylaldehyd abhängt.

4.582 mg Sbst.: 10.545 mg CO₂, 62.76 mg H₂O. — 3.497 mg Sbst.: 8.03 mg CO₂, 1.59 mg H₂O.

C₁₈H₁₆O₇ (344.13). Ber. C 62.77, H 4.69.
Gef. » 62.76, 62.62, » 4.66, 5.08.

Beim Titrieren mit Phenol-phthalein als Indicator: 0.1227 g Sbst. (im Vakuum-Exsiccator getrocknet): 7.06 ccm ⁿ/₁₀-NaOH.

Mol.-Gew. Gef. 2 × 173.8 = 347.6. Ber. 344.

Auch aus dem Äthylester wurde die Säure mit demselben Ergebnis dargestellt.

4.180 mg Sbst.: 9.59 mg CO₂, 1.78 mg H₂O.

C₁₈H₁₆O₇. Ber. C 62.77, H 4.69.
Gef. » 62.55, » 4.76.

Bildung der Phenacyl-malonsäure (V.). Das Filtrat von dem eben erwähnten Niederschlag hatte nach einer Nacht weiße Nadeln abgesetzt. Diese wurden aus Wasser einige Male umkrystallisiert. Schließlich trat der Körper in feinen, kugelig gruppierten, unter heftigem Aufschäumen bei 177—178° schmelzenden Nadelchen auf. Dadurch, wie durch seine sonstigen Eigenschaften, erwies er sich identisch mit der von Kues und Paal¹⁾ beschriebenen Phenacyl-malonsäure.

¹⁾ B. 18, 3323 [1885].

4.299 mg Sbst.: 9.39 mg CO₂, 1.60 mg H₂O. — 4.129 mg Sbst.: 8.93 mg CO₂, 1.62 mg H₂O.

C₁₁H₁₀O₅ (222.08). Ber. C 59.45, H 4.54.
Gef. » 59.56, 58.99, » 4.16, 4.38.

3-Cyan-3.4-phenacyliden-cumarin (Typ III.).

3-Cyan-cumarin (6.2 g), nach Bechert¹⁾ dargestellt, und Brom-acetophenon (7.2 g) wurden in einer Mischung von gleichen Mengen Aceton und Alkohol (150 ccm) in gewöhnlicher Weise mit Natriumalkoholat (0.836 g Na) kondensiert. Umkrystallisation aus Eisessig. Ausbeute (2.6 g) 10 % der Theorie. Feine Nadeln. Bei 200° beginnt die Substanz, sich unter Braunfärbung zu zersetzen und ist bei 218° ganz geschmolzen. Sehr schwer löslich in Alkohol, Eisessig, Benzol, Äther und Amylalkohol. Ziemlich leicht löslich in Aceton; die Lösung entfärbt langsam Kaliumpermanganat.

3.132 mg Sbst.: 8.58 mg CO₂, 1.15 mg H₂O. — 5.660 mg Sbst.: 0.255 ccm N (17°, 759 mm).

C₁₈H₁₁O₃N (289.09). Ber. C 74.72, H 3.83, N 4.85.
Gef. » 74.74, » 4.11, » 5.20.

Das Cyan-cumarin wird bekanntlich bei Gegenwart von Alkali sehr leicht zur Cumarin-carbonsäure verseift. Eine entsprechende Säure aus dem Phenacylidenderivat konnte aber nicht erhalten werden. Dieses löst sich zwar in kochender Natronlauge und auch in Ammoniak; beim Ansäuern wird indessen keine krystallisierende Verbindung erhalten. Beim mehrstündigen Kochen mit 66 proz. Schwefelsäure wird der Körper nicht angegriffen. In stärker konzentrierter Schwefelsäure löst er sich allmählich, doch resultiert daraus nur ein grünes Harz. Auch Versuche mit Wasserstoffsperoxyd und Alkali waren erfolglos.

Meinem Privatassistenten, Hrn. Lic. R. Lychou, sage ich für seine wertvolle Hilfe meinen besten Dank.

Upsala, Universitätslaboratorium.

¹⁾ J. pr. [2] 50, 23 [1894].