

Sirup, der beim Destillieren unter 16 mm ein sofort erstarrendes Destillat (Sdp. 160—190° Bad-Temperatur) gab. Ausb. 0.7 g. Aus Benzin farblose Blättchen vom Schmp. 113°, leicht löslich in Alkohol, Äther und Benzol, schwer in Benzin und Petroläther. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid nicht. Eine Lösung in verd. Kalilauge ist gelb und ändert sich beim Erwärmen nicht. Die Mischprobe mit dem synthetischen 3.5-Dimethyl-6-oxy-7-äthyl-cumaranon-(2)⁴⁾ zeigt keine Schmp.-Depression.

3.615 mg Sbst.: 9.295 mg CO₂, 2.165 mg H₂O.

C₁₂H₁₄O₃. Ber. C 69.90, H 6.79. Gef. C 70.12, H 6.70.

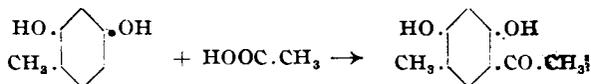
374. Masaiti Yanagita: Synthese einiger Zersetzungsprodukte der Dihydro-usninsäure.

[Aus d. Pharmazent. Institut d. Universität Tokio.]

(Eingegangen am 5. Oktober 1938.)

Bei der thermischen Zersetzung des Oxydationsproduktes der Dihydro-usninsäure trat ein Acetylresorcin vom Schmp. 138° auf¹⁾. Um dessen Konstitution aufzuklären, habe ich sowohl das 5-Methyl-resacetophenon als auch das 2.6-Dioxy-3-methyl-acetophenon synthetisch dargestellt, von denen sich das letztere mit dem aus Dihydro-usninsäure erhaltenen identisch erwies.

Über den Schmelzpunkt des 4-Methyl-resorcins, des Ausgangsmaterials von 5-Methyl-resacetophenon, liegen verschiedene Angaben vor²⁾. Durch Clemmensen-Reduktion des β-Resorcylaldehyds erhielt ich das bei 104° schmelzende 4-Methyl-resorcin. Erhitzt man dieses nach Nencki kurze Zeit mit Eisessig unter Zusatz von Zinkchlorid, so erhält man das bei 170° schmelzende 5-Methyl-resacetophenon.



Zur Darstellung des 2.6-Dioxy-3-methyl-acetophenons arbeitete ich im wesentlichen nach D. B. Limaye³⁾. Durch Kondensation von 4-Methyl-resorcin mit Acetessigester erhält man 4.6-Dimethyl-7-oxy-cumarin, das acetyliert wird. Das Acetyl-Derivat (I) erhitzt man mit Aluminiumchlorid (Friessche Verschiebung). Beim Kochen mit Alkali spaltet das 7-Oxy-4.6-dimethyl-8-acetyl-cumarin (II) den Lactonring ab und geht in 2.6-Dioxy-3-methyl-acetophenon (III) über.

Bei der Destillation von Dihydro-usninsäure unter Zusatz von Calciumchlorid wurde ein Oxyketolacton C₁₂H₁₂O₄ erhalten¹⁾, das bei der Clemmensen-Reduktion in C₁₂H₁₄O₃ überging. Unter Annahme, daß das letztere 6-Oxy-3.5-dimethyl-7-äthyl-cumaranon-(2) ist, habe ich dieses auf folgendem Wege synthetisiert und die Identität mit der Verbindung C₁₂H₁₄O₃ aus der Dihydro-usninsäure festgestellt.

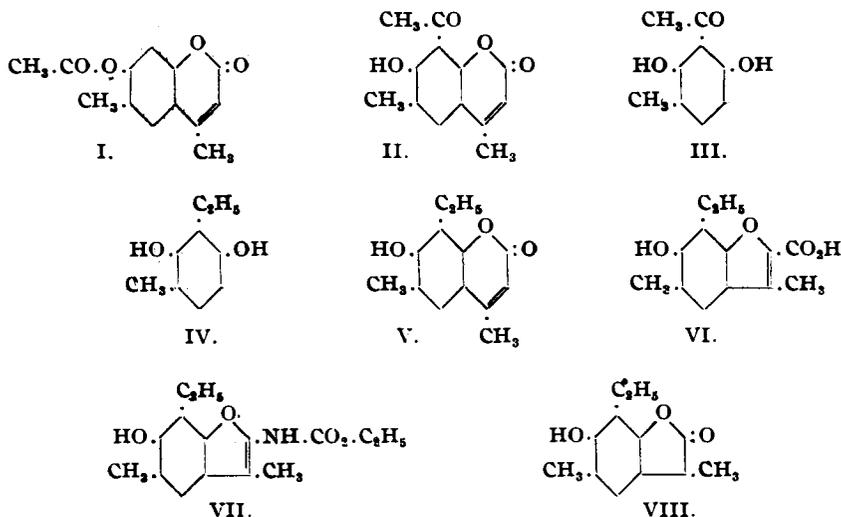
¹⁾ vergl. voranstehende Mitteil. von Asahina u. Yanagita.

²⁾ T. B. Johnson u. F. W. Lane, Journ. Amer. chem. Soc. **43**, 355 [1921].

³⁾ B. **67**, 12 [1934].

Das Ausgangsmaterial, 4-Methyl-2-äthyl-resorcin, haben R. Robinson und R. C. Shah⁴⁾ durch Reduktion von 2-Äthyl-resorcin-aldehyd-(4) nach Clemmensen gewonnen. Ich habe das oben erhaltene 2,6-Dioxy-3-methyl-acetophenon ebenso reduziert und ohne besondere Schwierigkeit das 4-Methyl-2-äthyl-resorcin (IV) dargestellt. Das so erhaltene Präparat schmilzt, im Gegensatz zum Robinsonschen (Schmp. 98—99⁰), etwa 6⁰ höher und färbt sich sowohl in alkoholischer als auch in wäßriger Lösung mit Eisenchlorid nicht.

Nun wird das Methyl-äthyl-resorcin mit Acetessigester kondensiert und das so erhaltene Cumarin V nach der üblichen Methode in die Cumarilsäure VI übergeführt. Deren Äthylester wird über das Hydrazid und Azid in das Urethan VII umgewandelt. Kocht man dieses mit Alkalilauge, so geht es, wie schon R. Stoermer und G. Calov⁵⁾ gezeigt haben, unter Ammoniak-Entwicklung in α -[2,4-Dioxy-5-methyl-3-äthyl-phenyl]-propionsäure-(1) über, die beim Destillieren das Lacton, 6-Oxy-3,5-dimethyl-7-äthyl-cumaranon-(2) (VIII), liefert.



Beschreibung der Versuche.

5-Methyl-resacetophenon.

Ein Gemisch von 0.25 g Kresorcin (Schmp. 104⁰), 0.5 g Zinkchlorid und 0.5 g Eisessig wird etwa 30 Sek. zu gelindem Sieden (145—150⁰) erhitzt. Das rotgefärbte Produkt scheidet beim Eintragen in 30 ccm Wasser 0.2 g mehr oder weniger gefärbte Krystalle aus, die, aus Benzol oder heißem Wasser umgelöst, hellgelbe, haarfeine Nadeln oder Blättchen vom Schmp. 170⁰ bilden. Die Substanz ist in Alkohol, Aceton und heißem Wasser leicht, in kaltem Benzol und Wasser schwer löslich. Die wäßrige und die alkoholische Lösung fluorescieren grünlich und färben sich mit Eisenchlorid rotviolett.

⁴⁾ Journ. chem. Soc. London 1934, 1491.

⁵⁾ B. 34, 770 [1901].

Mit verd. Kalilauge entsteht eine gelbe Lösung, die beim Kochen unter Zusatz von Chloroform schwach grün fluoresciert.

4.075 mg Sbst.: 9.720 mg CO₂, 2.188 mg H₂O.

C₉H₁₀O₃. Ber. C 65.06, H 6.02. Gef. C 65.05, H 6.01.

7-Oxy-4.6-dimethyl-cumarin.

Ein Gemisch von 5.9 g Kresorcin (Schmp. 104°) und 7 g Acetessigester wird unter Eiskühlung zu 15 ccm konz. Schwefelsäure in kleinen Portionen gegeben, über Nacht stengelassen und der entstandene Krystallbrei in Wasser eingetragen. Man saugt den Niederschlag ab (11.5 g) und löst ihn aus Methanol um, wobei leichter lösliche dünne Prismen vom Schmp. 175° und schwerer lösliche kurze, derbe, höherschmelzende Prismen erhalten werden. Bei wiederholtem Umlösen aus Methanol wandeln sich die ersteren vollständig in die letzteren um. Die höher schmelzende Modifikation bildet farblose, dem Rohrzucker ähnliche Krystalle, die gegen 210° sintern und bei 254—255° unt. Zers. schmelzen. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid nicht; die Lösung im verd. Ammoniakwasser fluoresciert blau.

3.720 mg Sbst.: 9.495 mg CO₂, 1.748 mg H₂O.

C₁₁H₁₀O₃. Ber. C 69.47, H 5.26. Gef. C 69.61, H 5.26.

Acetat: Dargestellt durch 2-stdg. Kochen mit Acetanhydrid. Farblose, lange Tafeln vom Schmp. 159° (aus Alkohol).

3.985 mg Sbst.: 9.610 mg CO₂, 1.800 mg H₂O.

C₁₃H₁₂O₄. Ber. C 67.23, H 5.17. Gef. C 67.27, H 5.17.

2.6-Dioxy-3-methyl-acetophenon.

Ein inniges Gemisch von 1.5 g 4.6-Dimethyl-7-acetoxy-cumarin (Schmp. 159°) und 3.0 g Aluminiumchlorid wird im Ölbad 1 Stde. auf 180° erhitzt. Die gelbe Schmelze wird in eiskalte verd. Salzsäure eingetragen, das Ausgeschiedene, in 200 ccm 3-proz. Sodalösung gelöst, filtriert und dann angesäuert. Die hierbei entstandene Fällung (auf Ton gestrichen etwa 1 g) wird in 8 ccm 20-proz. Natronlauge gelöst, 1 Stde. zu schwachem Sieden erhitzt und nach dem Erkalten angesäuert. Der so entstandene Niederschlag (0.3 g) bildet beim Umlösen aus Benzol gelbe Blättchen vom Schmp. 138°. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid dunkelgrün, mit Chlorkalk braun.

3.600 mg Sbst.: 8.547 mg CO₂, 1.797 mg H₂O.

C₉H₁₀O₃. Ber. C 65.06, H 6.02. Gef. C 64.75, H 5.58.

4-Methyl-2-äthyl-resorcin.

10 g 2.6-Dioxy-3-methyl-acetophenon werden mit 100 g amalgamiertem Zink in 100 ccm 15-proz. Salzsäure eingetragen und unter Zusatz von 10 ccm Toluol^{*)} 3 Stdn. zum Sieden erhitzt, wobei in jeder Stunde 20 ccm Salzsäure zugesetzt werden. Die vom Zink getrennte Flüssigkeit wird ausgesalzen und 2-mal mit Äther extrahiert. Beim Verdampfen des Äthers und Toluols verbleiben farblose Krystalle, die unter 3 mm zwischen 170—200° übergehen. Ausb. 6.5 g. Aus Benzin umgelöst: Weiße glänzende Blättchen vom Schmp. 105°. Außer Benzin sind sie in den gebräuchlichen Lösungs-

^{*)} Elmore L. Martin, Journ. Amer. chem. Soc. 58, 1438 [1936].

mitteln leicht löslich. Die alkoholische und die wäßrige Lösung färben sich mit Eisenchlorid nicht. Kalilauge löst farblos, die Lösung färbt sich beim Kochen unter Chloroform-Zusatz rot, fluoresciert aber nicht.

2.905 mg Sbst.: 7.550 mg CO₂, 1.990 mg H₂O.

C₉H₁₂O₂. Ber. C 71.05, H 7.90. Gef. C 70.81, H 7.66.

7-Oxy-4.6-dimethyl-8-äthyl-cumarin.

Ein Gemisch von je 5.8 g Methyl-äthyl-resorcín (Schmp. 105°) und Acetessigester wird in der Kälte in 40 ccm konz. Schwefelsäure gelöst, über Nacht stehengelassen und dann in Wasser eingetragen. Das Ausgeschiedene (7.5 g) bildet beim Umlösen aus Methanol farblose Prismen vom Schmp. 189°. Die Substanz ist in Methyl-, Äthylalkohol und Eisessig in der Wärme leicht, in der Kälte schwer löslich. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid nicht. Kalilauge löst farblos mit blauer Fluorescenz, konz. Schwefelsäure hellgelb mit schwach blauer Fluorescenz.

4.230 mg Sbst.: 11.075 mg CO₂, 2.490 mg H₂O.

C₁₃H₁₄O₃. Ber. C 71.56, H 6.42. Gef. C 71.41, H 6.59.

3-Brom-7-oxy-4.6-dimethyl-8-äthyl-cumarin.

Man löst 5.4 g oben erhaltenes Cumarin in 150 ccm Eisessig, versetzt mit 4.1 g Brom und erwärmt das Gemisch etwa 1/2 Stde. auf 60°, bis die ausgeschiedenen Krystalle wieder in Lösung gegangen sind. Man verdünnt die Eisessig-Lösung mit viel Wasser, saugt den Niederschlag (6.1 g) ab und löst ihn aus Methanol um: Farblose, lange Prismen vom Schmp. 204°, leicht löslich in Alkohol, Eisessig und Essigester in der Wärme. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid nicht. Verd. Alkalilauge löst mit gelber Farbe ohne Fluorescenz.

3.600 mg Sbst.: 2.220 mg AgBr.

C₁₃H₁₃O₃Br. Ber. Br 26.93. Gef. Br 26.24.

6-Oxy-3.5-dimethyl-7-äthyl-cumarilsäure.

Kocht man 5 g Bromcumarin (Schmp. 204°), gelöst in 10 ccm 10-proz. Kalilauge, 1/4 Stde. und säuert die stark violett fluorescierende Flüssigkeit an, so erhält man ein bald krystallinisch werdendes Harz, das man in Essigester aufnimmt. Dann schüttelt man die Essigesterlösung mit Bicarbonatlösung, säuert diese an und schüttelt wiederum mit Essigester. Beim Verdampfen scheiden sich aus der letzten Essigesterlösung 3 g Krystalle ab, die beim Umlösen aus Benzol-Essigester farblose, derbe Prismen vom Schmp. 227—229° (unter Aufbrausen) bilden. Sie sind in Äther und Benzol auch in der Wärme schwer, in Essigester und Alkohol in der Wärme leicht, in der Kälte schwer löslich. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid braunrot. Die alkalische Lösung fluoresciert violett. Konz. Schwefelsäure löst zunächst mit gelber Farbe, die allmählich grünlich und beim Erwärmen dunkelviolett wird.

3.910 mg Sbst.: 9.560 mg CO₂, 2.170 mg H₂O.

C₁₃H₁₄O₄. Ber. C 66.67, H 5.98. Gef. C 66.68, H 6.21.

Methylester: Dargestellt durch Einwirkung von Diazomethan in Äther. Farblose, glänzende, dicke Tafeln vom Schmp. 158°.

3.545 mg Sbst.: 8.770 mg CO₂, 2.045 mg H₂O.

C₁₄H₁₆O₄. Ber. C 67.74, H 6.45. Gef. C 67.47, H 6.45.

Hydrazid: Dargestellt durch 7-stdg. Kochen von 1 g Cumarilsäure-methylester (Schmp. 158°), 2 g Hydrazinhydrat und 10 ccm Alkohol auf dem Wasserbade. Das beim Erkalten ausgeschiedene Produkt (0.9 g) bildet beim Umlösen aus Alkohol farblose, schmale Tafeln, die sich gegen 235° rot färben und bei 245—246° unter Bräunung zersetzen. Sie sind in Alkohol, Äther und Eisessig in der Kälte schwer, in der Wärme ziemlich löslich.

3.305 mg Sbst.: 7.610 mg CO₂, 1.880 mg H₂O. — 3.100 mg Sbst.: 0.309 ccm N (30°, 761 mm).

C₁₃H₁₆O₃N. Ber. C 62.90, H 6.45, N 11.29. Gef. C 62.80, H 6.36, N 11.24.

Azid: Man suspendiert 1 g Hydrazid in einem Gemisch von 20 ccm Eisessig und 10 ccm Wasser und versetzt bei 0° tropfenweise unter heftigem Umrühren mit einer Lösung von 0.25 g Natriumnitrit in 5 ccm Wasser. Das Azid wird abgesaugt, auf Ton abgepreßt und im Exsiccator über Kali getrocknet: Gelbes Pulver, das sich gegen 135° zersetzt. Ausb. 1 g. Am Licht bräunt es sich sehr leicht.

6-Oxy-3.5-dimethyl-7-äthyl-cumaryl-urethan.

Man kocht 1 g Azid 1 Stde. mit 5 ccm absol. Alkohol, filtriert und verdampft. Man wäscht den dunkelbraunen krystallinischen Rückstand tüchtig mit warmem Ligroin und löst das so möglichst von Harzen befreite Urethan (0.7 g) aus kochendem Ligroin um. Es bildet farblose Blättchen vom Schmp. 140°. Es ist in Alkohol, Äther und Benzol leicht, in Petroläther, Benzin und Ligroin schwer löslich. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid nicht.

4.210 mg Sbst.: 0.191 ccm N (30°, 761 mm).

C₁₅H₁₅O₄N. Ber. N 5.12. Gef. N 5.12.

6-Oxy-3.5-dimethyl-7-äthyl-cumaranon-(2).

Wird eine Lösung von 0.6 g Urethan (Schmp. 140°) in 10 ccm 10-proz. Kalilauge 2¹/₂ Stdn. zum Sieden erhitzt, so zersetzt es sich unter Ammoniak-Entwicklung. Die braunviolette Flüssigkeit wird angesäuert, ausgesalzen und mit Äther extrahiert. Man schüttelt nun den Äther mit Bicarbonatlösung, säuert diese an und extrahiert wieder mit Äther. Beim Verdampfen des Äthers verbleibt ein bald krystallinisch erstarrender Sirup (rohe α-[2.4-Dioxy-5-methyl-3-äthyl-phenyl]-propionsäure-(1)!), der so lange auf 180° erhitzt wird, bis er kein Wasser mehr abspaltet. Zur Reinigung wird die so anhydrierte Substanz unter 25 mm destilliert (Bad-Temperatur 200° bis 220°) und das Destillat aus Benzin umgelöst, wobei farblose Blättchen vom Schmp. 113° erhalten werden. Die Substanz ist in Alkohol, Äther und Benzol leicht, in Petroläther und Benzin schwer löslich. Die alkohol. Lösung färbt sich mit Eisenchlorid nicht.

4.500 mg Sbst.: 11.465 mg CO₂, 2.745 mg H₂O.

C₁₂H₁₄O₃. Ber. C 69.90, H 6.79. Gef. C 69.48, H 6.83.