

der Methylalkohol im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Benzol und Wasser durchgeschüttelt. Der Benzolrückstand krystallisierte rasch beim Verreiben mit Petroläther, hatte den Schmp.  $82^{\circ}$  und zeigte keine Wirkung auf Fehlingsche Lösung. Er war unlöslich in Wasser, gut löslich in Aceton und Alkohol. Scharf getrocknet gab er Analysenwerte, die zu der Formel  $C_{27}H_{42}O_8$  stimmten, unterschied sich also vom Ausgangsmaterial  $C_{27}H_{24}O_8$  durch Mehrgehalt von  $3 \times 6$  Wasserstoffatomen.

4.124 mg Subst.: 9.876 mg  $CO_2$ , 3.126 mg  $H_2O$ .

$C_{27}H_{42}O_8$  (494.3). Ber. C 65.55, H 8.56. Gef. C 65.31, H 8.48.

Wurde aber die Hydrierung mit Pd-BaSO<sub>4</sub> wieder in 90% Methylalkohol bei Gegenwart von etwas  $H_3PO_4$  vorgenommen, so war die Aufnahme an Wasserstoff viel geringer. Die vom Katalysator abfiltrierte und dann etwas eingeeengte Lösung gab nach Wasserzusatz eine Fällung, die aus Essigester auf Zusatz von Petroläther krystallin herauskam und nach Wiederholung des Verfahrens den Schmp.  $109-111^{\circ}$  hatte. Da der Körper Fehlingsche Lösung deutlich reduzierte, lag offenbar noch nicht ganz reine 1.6-Dibenzoylfructose (Schmp.  $114-115^{\circ}$ ) vor.

4.787 mg Subst.: 10.660 mg  $CO_2$ , 2.221 mg  $H_2O$ .

$C_{20}H_{20}O_8$  (388.2). Ber. C 61.82, H 5.20. Gef. C 60.73, H 5.19.

### 360. Horst Böhme: Zur Kenntnis der Monooxycumarine.

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 16. November 1939.)

Von den der Formel (I) nach möglichen sechs Mono-oxy-cumarinen ist bisher nur das 5-Oxy-cumarin nicht in der Literatur beschrieben worden. 3- und 4-Oxy-cumarin sind allerdings nur in Form von Derivaten, z. B. der Äther oder Acylverbindungen bekannt, da die freien Oxyverbindungen sich in die desmotropen Dioxochromane umlagern. 6-Oxy-cumarin wurde einerseits von H. v. Pechmann und W. Welsh<sup>1)</sup> durch Erhitzen von Hydrochinon, Äpfelsäure und konz. Schwefelsäure dargestellt, andererseits von G. Bargellini und L. Monti<sup>2)</sup> durch Oxydation von Cumarin mit Kaliumpersulfat in alkalischer Lösung. 7-Oxy-cumarin, das als einziges natürliches Monooxycumarin den Namen Umbelliferon trägt, wurde synthetisch nach dem Pechmannschen Verfahren aus Resorcin und Äpfelsäure mit Schwefelsäure<sup>3)</sup> gewonnen, auch aus  $\beta$ -Resorcyaldehyd (II) nach der Perkinischen Methode<sup>4)</sup>. 8-Oxy-cumarin wurde schließlich von D. Bizzarri<sup>5)</sup> nach dem Pechmannschen Verfahren aus Brenzcatechin und Äpfelsäure mit konz. Schwefelsäure gewonnen.

Im Verlauf einer optischen Untersuchung war nun die Aufgabe gestellt, die verschiedenen Monooxycumarine zu synthetisieren. Dies gelang ohne Schwierigkeit beim 6- und 7-Oxy-cumarin. Die Ausbeuten sind aber beim Arbeiten nach dem Pechmannschen Verfahren sehr schlecht, besonders bei der Darstellung des 6-Oxy-cumarins. Ein großer Teil der Äpfelsäure wird dabei nämlich durch intramolekulare Wasserabspaltung in Fumarsäure überführt, die im Hoch-

<sup>1)</sup> B. **17**, 1649 [1884].      <sup>2)</sup> Gazz. chim. Ital. **45** I, 96 [1915].

<sup>3)</sup> v. Pechmann, B. **17**, 932 [1884].

<sup>4)</sup> F. Tiemann u. L. Lewy, B. **10**, 2216 [1877].

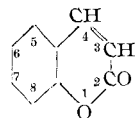
<sup>5)</sup> Gazz. chim. Ital. **15**, 34 [1885].

vakuum ähnlich wie 6-Oxy-cumarin sublimiert, sich aber durch ihren höheren Schmelzpunkt (im zugeschmolzenen Röhrchen) sowie durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt ihres *p*-Nitrobenzylesters<sup>6)</sup> nachweisen läßt.

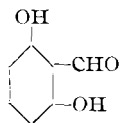
Beim 8-Oxy-cumarin hatten hingegen alle Bemühungen, die in der Literatur angegebene Synthese zu reproduzieren, keinen Erfolg. Bizzarri<sup>5)</sup> gewann diese Substanz, wie schon gesagt, angeblich mit Hilfe des Pechmannschen Verfahrens durch Erhitzen von Brenzcatechin und Äpfelsäure mit konz. Schwefelsäure. Er beschreibt die dabei in geringer Ausbeute erhaltene Substanz als Nadeln vom Schmp. 280—285°, und gibt einige charakteristische Löslichkeiten und Farbreaktionen an. Die Darstellung von Derivaten hat er aber unterlassen. Da es trotz mehrfacher Versuche nicht gelang, auf diesem Wege das 8-Oxy-cumarin zu gewinnen, habe ich die Darstellung auf einem anderen Wege versucht und zwar durch Entmethylierung des mit Hilfe der Perkinschen Synthese aus *o*-Vanillin (III) gewonnenen 8-Methoxy-cumarins<sup>7)</sup>. Ich benutzte hierbei die Methode von P. Pfeiffer<sup>8)</sup> und erhitzte das 8-Methoxy-cumarin mit Aluminiumbromid in Benzol. Das so gewonnene 8-Oxy-cumarin hatte aber gänzlich andere Eigenschaften, als die von Bizzarri beschriebene Verbindung. Es ließ sich im Hochvakuum sublimieren und schmolz bei 160°. Den Beweis, daß es sich bei dieser Verbindung tatsächlich um 8-Oxycumarin handelt, konnte ich durch Methylierung mit Diazomethan erbringen, wobei ich nach der Sublimation im Hochvakuum eine bei 90—91° schmelzende Verbindung erhielt, die mit 8-Methoxy-cumarin gemischt, keine Depression gab. Durch Erhitzen von 8-Oxy-cumarin mit Essigsäureanhydrid konnte leicht das bisher nicht bekannte 8-Acetoxy-cumarin dargestellt werden, das durch Verseifung mit 25-proz. Schwefelsäure wieder in das Oxy-cumarin zurückverwandelt wurde.

Die Angaben von Bizzarri<sup>5)</sup> stimmen somit nicht mit den Tatsachen überein und sind aus dem Schrifttum zu streichen.

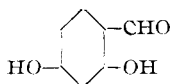
Schließlich habe ich noch versucht, das bisher nicht beschriebene 5-Oxy-cumarin zu synthetisieren. Dies gelang mit Hilfe der Perkinschen Synthese aus  $\gamma$ -Resorcyaldehyd (IV), der vor kurzem erstmals von R. C. Shah und



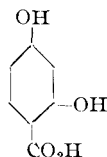
I.



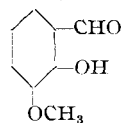
IV.



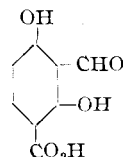
II.



V.



III.



VI.

<sup>6)</sup> J. A. Lyman u. E. E. Reid, Journ. Amer. chem. Soc. **39**, 708 [1917].

<sup>7)</sup> F. A. M. Noelting, Ann. Chim. et Phys. [8] **19**, 476 [1910]; E. Rupp u. K. Linck, Arch. Pharmaz. **253**, 40 [1915]; vergl. auch F. Mautner, Journ. prakt. Chem. [II] **152**, 24 [1939].

<sup>8)</sup> P. Pfeiffer u. W. Loewe, Journ. prakt. Chem. [II] **147**, 293 [1937]; vergl. auch E. Späth u. P. Kainrath, B. **71**, 1662 [1938].

M. C. Laivalla<sup>9)</sup> dargestellt wurde durch Gattermannsche Synthese aus  $\beta$ -Resorcyssäure (V) und Decarboxylierung der entstandenen 2.4-Dioxy-3-formyl-benzoesäure (VI). 5-Oxycumarin schmilzt bei 229° und läßt sich durch Diazomethan in das bisher gleichfalls nicht beschriebene 5-Methoxy-cumarin überführen.

### Beschreibung der Versuche<sup>10)</sup>

#### 8-Oxy-cumarin.

1.4 g 8-Methoxy-cumarin wurden in 20 ccm absol. Benzol gelöst und mit einer Lösung von 5 g Aluminiumbromid in 50 ccm Benzol versetzt. Das Ganze wurde 5 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde auf Eis gegossen, im Scheidetrichter getrennt und die wäßr. Schicht anschließend mehrmals mit viel Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Benzol- und Äther-Lösungen wurden mehrfach mit 2-n. NaOH ausgeschüttelt. Die vereinigten alkalischen Lösungen wurden mit verd. Schwefelsäure angesäuert und erschöpfend ausgeäthert. Nach dem Trocknen über Calciumchlorid wurde der Äther verdunstet und der hinterbliebene, braune Rückstand der Sublimation aus einem Luftbad von 120—140° bei 0.01 mm unterworfen. Die erhaltenen, schwach gelben Krystalle wurden zunächst aus Wasser umkrystallisiert und anschließend resublimiert (0.06 mm, 130—140°).

Weißer Krystalle, Schmp. 160°, leicht löslich in Äther, Chloroform, Essigester, Eisessig, Aceton, Methyl- und Aethylalkohol, schwerer in Benzol und Wasser, sehr schwer löslich in Ligroin. Eine Lösung von 8-Oxy-cumarin in verd. Alkohol wird auf Zusatz von verd. Eisenchloridlösung tief blauviolett. Mit Natronlauge gibt 8-Oxy-cumarin schon in der Kälte eine tiefgelbe, beständige Lösung.

4.800 mg Sbst.: 11.775 mg CO<sub>2</sub>, 1.660 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 66.7, H 3.7. Gef. C 66.9, H 3.9.

Methylierung: 0.1 g 8-Oxy-cumarin wurde in 10 ccm Äther gelöst und unter guter Kühlung mit überschüss., äther. Diazomethan versetzt. Nach 20-stdg. Stehenlassen wurde der Äther abdestilliert. Der Rückstand wurde zunächst aus Wasser umkrystallisiert und anschließend bei 0.015 mm aus einem Luftbad von 70—80° sublimiert. Weißer Krystalle, Schmp. 90—91°, im Gemisch mit gleichfalls sublimiertem 8-Methoxy-cumarin keine Schmelzpunktserniedrigung.

#### 8-Acetoxy-cumarin.

0.2 g 8-Oxy-cumarin wurden 3 Stdn. mit 2 ccm Essigsäureanhydrid unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden 10 ccm Wasser zugesetzt und zur Zersetzung des überschüssigen Anhydrids 2 Stdn. auf der Maschine geschüttelt. Die ausgeschiedenen Krystalle wurden abgesaugt und mehrmals aus Wasser umkrystallisiert. Weißer, derbe Krystalle, Schmp. 131°.

4.678 mg Sbst.: 11.060 mg CO<sub>2</sub>, 1.670 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 64.7, H 3.9. Gef. C 64.6, H 4.0.

<sup>9)</sup> Journ. chem. Soc. London 1938, 1828; vergl. auch K. Nakazawa, Journ. pharmac. Soc. Japan 59, 57 [1939].

<sup>10)</sup> Analysen: Dr. A. Schoeller, Berlin-Schmargendorf.

Verseifung: 0.05 g Acetylprodukt wurden mit 3 ccm 25-proz. Schwefelsäure  $\frac{1}{2}$  Stde. unter Rückfluß erhitzt. Die Substanz löste sich klar. Beim Abkühlen schieden sich sofort weiße Krystalle ab, die aus Wasser umkrystallisiert wurden. Feine Nadeln, die bei  $160^{\circ}$  schmolzen und mit 8-Oxy-cumarin gemischt keine Schmelzpunktserniedrigung ergaben.

#### 5-Acetoxy-cumarin.

2 g  $\gamma$ -Resorcyaldehyd wurden mit 3 g wasserfreiem Natriumacetat und 10 g Essigsäureanhydrid im Bombenrohr zunächst 3 Stdn. auf  $150$ — $160^{\circ}$ , und anschließend noch 1 Stde. auf  $175$ — $180^{\circ}$  erhitzt. Nach dem Erkalten wurden zur Zersetzung von überschüssigem Anhydrid 50 ccm kaltes Wasser zugesetzt und 2 Stdn. auf der Maschine geschüttelt. Das sich abscheidende Reaktionsprodukt wurde abfiltriert und mehrmals aus Wasser umkrystallisiert. Feine, weiße Nadeln, Schmp.  $84^{\circ}$ .

4.959 mg Sbst.: 11.760 mg  $\text{CO}_2$ , 1.790 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_4$ . Ber. C 64.7, H 3.9. Gef. C 64.7, H 4.0.

#### 5-Oxy-cumarin.

1 g 5-Acetoxy-cumarin wurde mit 30 ccm 25-proz. Schwefelsäure etwa  $\frac{1}{2}$  Stde. zum Sieden erhitzt. Hierbei schied sich bald das schwer lösliche Oxy-cumarin aus der zunächst klaren Lösung ab. Nach dem Erkalten wurde abfiltriert. Der Rückstand wurde zunächst mehrmals aus verd. Alkohol umkrystallisiert und anschließend aus einem Luftbad von  $170$ — $180^{\circ}$  bei 0.08 mm sublimiert.

Weiße Krystalle, Schmp.  $229^{\circ}$ , leicht löslich in Aceton, Eisessig, Essigester, Methyl- und Aethylalkohol, schwerer in Äther, Benzol und Chloroform, sehr schwer in Wasser und Ligroin. Die Lösung von 5-Oxy-cumarin in verd. Alkohol wird auf Zusatz von verd. Eisenchloridlösung blaugrün. Beim Übergießen mit Natronlauge färbt sich die Substanz in der Kälte gelb. Auch die Lauge selbst färbt sich gelb, entfärbt sich aber beim Stehenlassen bald, ein Prozeß, der durch abwechselndes Schütteln und Stehenlassen mehrmals wiederholt werden kann.

4.880 mg Sbst.: 11.960 mg  $\text{CO}_2$ , 1.690 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_3$ . Ber. C 66.7, H 3.7. Gef. C 66.9, H 3.9.

#### 5-Methoxy-cumarin.

0.2 g 5-Oxy-cumarin wurden in wenig Aceton gelöst und mit überschüssigem, ätherischem Diazomethan versetzt. Nach 24 Stdn. wurde das Lösungsmittel verdunstet und der ölige Rückstand aus einem Luftbad von  $120$ — $130^{\circ}$  bei 0.15 mm destilliert. Das krystalline Destillat wurde zunächst aus verd. Methylalkohol umkrystallisiert und anschließend redestilliert (0.1 mm,  $100$ — $110^{\circ}$ ).

Weiße Krystalle, die bei  $70^{\circ}$  zu erweichen beginnen und bei  $75$ — $77^{\circ}$  schmelzen.

5.278 mg Sbst.: 13.480 mg  $\text{CO}_2$ , 2.360 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 3.479 mg Sbst.: 4.620 mg AgJ.

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3$ . Ber. C 68.2, H 4.6,  $\text{OCH}_3$  17.6. Gef. C 68.4, H 4.9,  $\text{OCH}_3$  17.6.