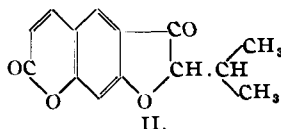
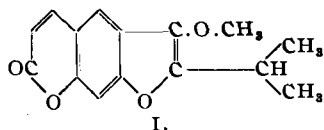


211. Fritz von Bruchhausen und Heinz Hoffmann: Synthese des Oreoselons.

[Aus d. Pharmazeut.-chem. Institut d. Techn. Hochschule Braunschweig.]
(Eingegangen am 1. August 1941.)

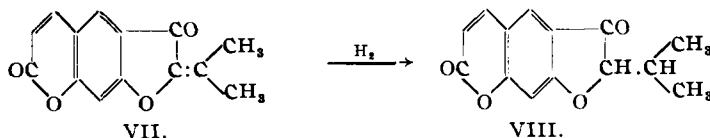
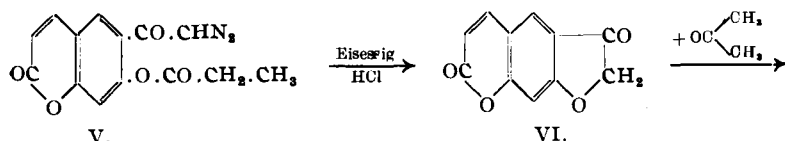
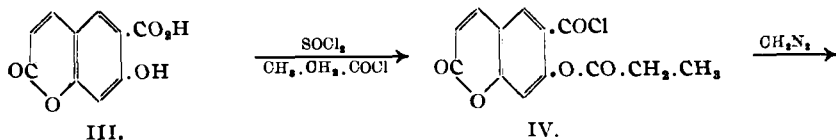
Im Wurzelstock von *Peucedanum officinale* findet sich das Peucedanin (I), das sich als Enoläther leicht zum Oreoselon (II) verseifen läßt.



Beide sind durch Untersuchungen von Späth und Mitarbeitern¹⁾²⁾ in der Konstitution aufgeklärt worden.

Versuche, diese Naturprodukte synthetisch aufzubauen, sind von Späth³⁾ und von Yamashita⁴⁾ ohne Erfolg unternommen worden.

Wir haben auf folgendem Wege das Oreoselon mit guten Ausbeuten aufbauen können:



Wir gingen aus von der 7-Oxy-cumarin-carbonsäure-(6) (III), die nach R. C. Shah, Sethna, Banerjee und Chakravarti⁵⁾ aus β -Resorcylsäure nach dem Verfahren von Pechmann leicht zugänglich ist. Wir haben uns davon überzeugt, daß diese Säure die oben beschriebene Konstitution besitzt, da sie durch Decarboxylierung in 7-Oxy-cumarin übergeht, wie auch die indischen Autoren festgestellt haben. Somit konnte auf dem beabsichtigten Wege nur ein lineares Furocumarin entstehen.

¹⁾ E. Späth, K. Klager u. C. Schlösser, B. **64**, 2203 [1931].

²⁾ E. Späth u. K. Klager, B. **66**, 749 [1933].

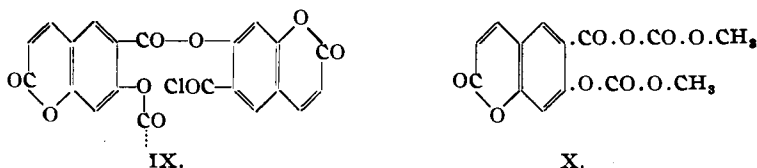
³⁾ Monatsh. Chem. **69**, 104 [1936].

⁴⁾ C. **1936** I, 338.

⁵⁾ Journ. Indian. chem. Soc. **14**, 717 [1937] (C. **1939** I, 1365).

Wir versuchten diese 7-Oxy-cumarin-carbonsäure-(6) in ihr Säurechlorid überzuführen, um dann, wie H. Krzikalla und B. Eistert⁶⁾ bei der *o*-Oxy-naphthoesäure gezeigt haben, mit Diazomethan zum Diazoketon und anschließend durch Ringschluß zum Cumaranon VI zu gelangen.

Die Darstellung des Säurechlorides bereitete jedoch erhebliche Schwierigkeiten, und zwar weit größere als sie bei der Salicylsäure hinreichend bekannt sind. Das nach dem Einwirken von Thionylchlorid zurückgebliebene Produkt zeichnete sich durch Unlöslichkeit in organischen Lösungsmitteln aus. Wir müssen deshalb annehmen, daß nach Art der Depsidbindung hochmolekulare Produkte entstanden waren (IX). Nun reagieren auch in *o*-Stellung acylierte



Oxy-Säurechloride unter Bildung von Diazoketonen, die sich in Cumaranon überführen lassen. Im vorliegendem Falle ist aber die Löslichkeit des hochmolekularen Produktes so gering, daß nur sehr wenig Cumaranon entstand. Immerhin war zu erkennen, daß wir auf dem richtigen Wege waren, es handelte sich nur darum, einen geeigneten Schutz für die freie Hydroxylgruppe gegen die erwähnte Depsidbildung zu finden.

Die naheliegende Darstellung eines Acetats war mit der freien Säure nicht zu erreichen. Dieselbe Feststellung machten R. C. Shah und Mitarbeiter⁵⁾ bei der homologen 4-Methyl-7-oxy-cumarin-carbonsäure-(6). Ohne Zweifel ist diese Erschwerung der Acylierung, die bekanntlich bei der Salicylsäure glatt gelingt, auf die in *p*-Stellung befindliche Doppelbindung zurückzuführen. Wir glauben allerdings, daß diese Hinderung letzten Endes auf der im Cumarinring vorhandenen Carboxylgruppe beruht, und die Doppelbindung nur die Weiterleitung der Wirkung der negativen Carboxylgruppe durch die Doppelbindung im Sinne von G. Wittig⁷⁾ bewirkt. Eine solche Vorstellung würde die 7-Oxy-cumarin-carbonsäure-(6) vergleichbar machen mit der Resorcin-dicarbonsäure-(4,6), die sich ebenfalls nicht acetylieren läßt.

Bemerkenswerterweise gelingt der Verschuß der phenolischen OH-Gruppe durch Chlorkohlensäuremethylester nach dem Verfahren von E. Fischer⁸⁾ in Dimethylanilin-Lösung. Das Produkt erwies sich jedoch als ein recht stabiles Säureanhydrid von der Formel X. Nun sind zwar auch Säureanhydride der Reaktion mit Diazomethan unter Bildung von Diazoketonen zugänglich, wie W. Bradley und R. Robinson⁹⁾ gezeigt haben, aber das vorliegende Säureanhydrid reagiert nicht mit Diazomethan.

Alle Schwierigkeiten wurden schließlich überwunden durch einen Kunstgriff. Wir schlossen aus der Acylierung mit Chlorkohlensäureester, daß diese

⁶⁾ Journ. prakt. Chem. [2] **143**, 55 [1935].

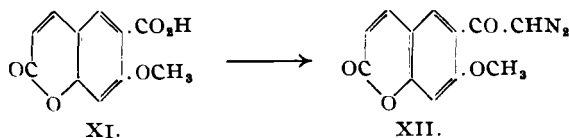
⁷⁾ B. **63**, 943 [1930].

⁸⁾ B. **42**, 215 [1909].

⁹⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **52**, 1558 [1930].

leichter gelingt, wenn die freie Carboxylgruppe verändert ist durch Anhydridbildung wie im obigen Falle, durch Verätherung, oder auf andere Weise. Auch bei der Verwandlung in das Säurechlorid mußte die Acylierung gelingen, wie die Bildung von hochmolekularen Verbindungen unter dem Einfluß von Thionylchlorid beweist. Wir haben deshalb eine Art Abfangverfahren angewandt, indem wir dem Thionylchlorid eine gewisse Menge Propionylchlorid, das ungefähr den gleichen Siedepunkt wie jenes hat, zusetzten. Dieses sollte sich acylierend betätigen, sobald das Säurechlorid gebildet wurde. Dieses bequeme Verfahren hatte vollen Erfolg. Der im Vakuum erhaltene Abdampfrückstand der Reaktion war benzollöslich und gab mit Diazomethan in ätherischer Lösung eine befriedigende Ausbeute an Diazoketon (V).

Wir möchten noch erwähnen, daß wir auch den Phenolmethyläther der freien Säure (XI) in das zugehörige Säurechlorid und das Diazoketon (XII)



überführten, aber keinen Ringschluß zum Cumaranon (VI) erreichen konnten, obwohl ihn G. Haberland und H. J. Siegert¹⁰⁾ in einem ähnlichen Falle durchführten. Es ist dies um so bemerkenswerter, als wir in unserem Falle mit einer lockeren Haftung der phenolischen Methyläthergruppe aus den gleichen Gründen, die die Erschwerung der Acylierung verursachen, rechnen durften.

Das erhaltene Diazoketon (V) ist leicht in das 2,3-Dihydro-3-keto-furocumarin (VI) zu verwandeln, wenn man seine Lösung in heißem Eisessig mit Salzsäure versetzt. Nach starker Stickstoffentwicklung erscheinen reichlich gelbe Krystallblättchen in einer Ausbeute von 61%, die das gesuchte Cumaranon vom Schmp. 275° (korr.) darstellen.

Der weitere Fortgang der Synthese bestand in der Kondensation des Cumaranon mit Aceton unter Zusatz von Zinkchlorid zur Isopropyliden-Verbindung (VII) nach Ebert¹¹⁾, die praktisch quantitativ verlief. Aus Essigsäure unter Zusatz von Tierkohle erhielten wir schwach gelbliche Krystalle vom Schmp. 283—285° (korr.).

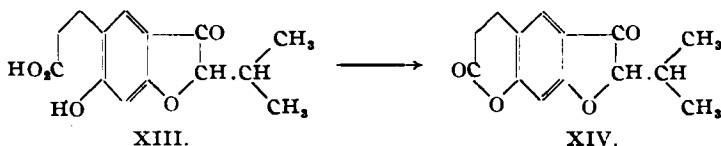
Wir haben zunächst versucht, durch selektive Hydrierung in Eisessig zum Oreosolon zu gelangen. Doch verliefen die Versuche unübersichtlich. Es scheint, als ob unter diesen Bedingungen auch die Ketogruppe angegriffen wurde, während sich außerdem eine erhebliche Menge unveränderten Materials vorfand. Hier stimmen unsere Ergebnisse überein mit Feststellungen, über die H. A. Weidlich und M. Meyer-Delius¹²⁾ vor kurzem berichteten. Danach werden α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen in saurer Lösung an der Doppelbindung hydriert unter gleichzeitiger Reduktion der Ketogruppe, während das Ausgangsmaterial zum Teil unverändert bleibt.

¹⁰⁾ B. 71, 2620 [1938].

¹¹⁾ Dissertat. Würzburg 1935 (D 20).

¹²⁾ B. 74, 1195 [1941].

Nach den genannten Autoren treten derartige Komplikationen in alkalischer Lösung nicht ein. Wir haben deshalb nach dem Vorgange von Späth¹⁾ in alkalischer Lösung hydriert und dabei unter Aufnahme von 2 Mol. Wasserstoff die Dihydro-oreoselonsäure (XIII) erhalten, die bei der Lactonisierung durch Vakuum-Destillation Dihydro-oreoselon (XIV) ergab. Beide zeigten



mit den aus natürlichem Oreoselon hergestellten Präparaten keine Schmelzpunktserniedrigung.

Den Schmelzpunkt der Dihydro-oreoselonsäure fanden wir etwas höher als Späth angibt zu 185° (korr.) (Späth: 174° (unkorr.)). Wir möchten außerdem bemerken, daß die Neigung zur Lactonisierung bei dieser Säure recht gering ist. Wir konnten sie durch vorsichtige Hochvakuum-Destillation unverändert sublimieren. Auch die natürliche Säure ließ sich auf den hohen Schmelzpunkt bringen und verhielt sich ebenso.

Obwohl die Synthese des Dihydro-oreoselons die Konstitution des Oreoselons nach Späth bereits bestätigte, suchten wir doch das Oreoselon selbst zu gewinnen. Der naheliegende Versuch einer Dehydrierung des Dihydro-oreoselons gelang weder durch direktes Erhitzen mit Palladiummohr, noch durch längeres Kochen der mit Palladiummohr versetzten Lösung in Safrol, das nach Akabori und Saito¹³⁾ als Wasserstoffacceptor dienen sollte.

Angeregt durch die wertvollen Untersuchungen von Weidlich und Meyer-Delius¹²⁾ versuchten wir schließlich die Hydrierung des 2,3-Dihydro-2-isopropyliden-3-keto-furocumarins (VII) in so schwach alkalischer Lösung, daß mit einer merklichen Aufspaltung des Cumarinringes und damit mit einer leichten Hydrierbarkeit der darin enthaltenen Doppelbindung nicht zu rechnen war. Wie C. Paal und H. Schiedewitz¹⁴⁾ festgestellt haben, wurden die Natriumsalze der *cis*- und *trans*-*o*-Oxy-zimtsäuren schnell hydriert, während beim Cumarin unter den gleichen Bedingungen die Hydrierung so langsam verlief, daß der Versuch nicht zu Ende geführt werden konnte. Man kann fast von einem aromatischen Charakter des Cumarinringes sprechen. Die offenkettige Doppelbindung der Isopropylidengruppe sollte deshalb in sehr schwach alkalischer Lösung selektiv hydriert werden können, ohne daß gleichzeitig die Ketogruppe und die Cumarin-doppelbindung angegriffen würden. Diese Überlegungen veranlaßten uns, Pyridin als Lösungsmittel zu wählen. In reinem Pyridin trat indessen überhaupt keine Wasserstoffaufnahme ein. Erst die Verwendung eines Pyridin-Wassergemisches unter Zusatz eines Tropfens sehr verdünnter Natronlauge führte zum Ziel. Nachdem 1 Mol. Wasserstoff aufgenommen war, wurde die Hydrierung abgebrochen. Um das rohe Produkt von Stoffen zu trennen, bei denen vielleicht doch eine Hydrierung der Cumarin-Doppelbindung etwa nach Aufspaltung durch das

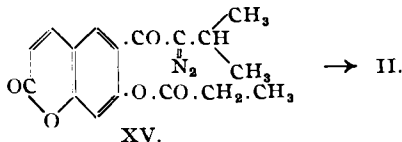
¹²⁾ C. 1980 II, 3257.

¹⁴⁾ B. 63, 767 [1930].

Alkali eingetreten war, wurde es in überschüssiger Natronlauge gelöst und mit Salzsäure gefällt. Dabei kann der in alkalischer Lösung aufgespaltene Lactonring sich nur dann wieder schließen, wenn er nicht hydriert ist, andernfalls bleibt die freie Säure bestehen, die dann mit Natriumcarbonatlösung weggelöst werden konnte. Das so vorgereinigte Produkt ergab bei der Sublimation im Hochvakuum farblose Krystalle. Im Mikroschmelzpunktapparat nach Kofler beobachteten wir, daß die erhaltenen undeutlichen Krystallmassen sich bei einer Temperatur zwischen 120—140° in sehr charakteristischer Weise in lange Nadeln verwandelten, die dann schon bei 157° zu schmelzen begannen, soweit sie dem Objektträger direkt auflagen. Etwas herausragende Nadeln wurden erst bei 165—170° flüssig. Bei der Bestimmung des Schmelzpunktes im offenen Röhrchen trat nach vorhergehendem Sintern ab 160° das Schmelzen erst bei 175—177° (korr.) ein. Eine nochmals umkrystallisierte und resublimierte Probe verhielt sich ebenso.

Genau dieselben Erscheinungen zeigte aber auch das natürliche Oreoselon. Auch hier fanden wir bei einem im Hochvakuum frisch sublimierten Präparat die charakteristische Umwandlung in die nadelförmige Krystallform bei der gleichen Temperatur und denselben niedrigeren Schmelzpunkt unter dem Mikroskop als im offenen Röhrchen. Der Mischschmelzpunkt von synthetischem und natürlichem Oreoselon ergab keine Erniedrigung.

Nicht unerwähnt lassen möchten wir Versuche, die Darstellung des Oreoselons dadurch zu vereinfachen, daß wir an Stelle von Diazomethan das Diazoisobutan verwendeten. Ein so gebildetes Diazoketon (XV) müßte



beim Ringschluß direkt Oreoselon liefern. Die Darstellung des bisher noch nicht beschriebenen Isobutylharnstoffs, des Nitrosoisobutylharnstoffs und des Diazoisobutans gelang ohne Schwierigkeiten. Bei der Vereinigung der ätherischen Diazoisobutanlösung mit der Lösung des Säurechlorids (IV) trat jedoch trotz heftiger Reaktion keine Abscheidung ein. Beim Eindampfen im Vak. erhielten wir schmierige Massen, aus denen wir bisher keine krystallinen Produkte isolieren konnten.

Der Firma E. Merck, Darmstadt, danken wir für freundliche kostenlose Überlassung von Peucedanin.

Beschreibung der Versuche.

7-Oxy-cumarin-carbonsäure-(6) (III).

Die in der Literatur vorhandenen Angaben zur Darstellung der 7-Oxy-cumarin-carbonsäure-(6) von Arima¹⁵⁾ sowie von R. C. Shah und Mitarbeitern⁶⁾ befriedigten nicht, da wir nur geringe Ausbeuten erhielten. Nach mehreren Versuchen fanden wir, daß nach folgender Arbeitsweise die Ergebnisse besser werden.

¹⁵⁾ Bull. chem. Soc. Japan 4, 113 [1929] (C. 1929 II, 753).

20 g β -Resorcylsäure¹⁶⁾ und 18 g Äpfelsäure wurden in fein gepulvertem Zustand mit 40 cm konz. Schwefelsäure übergossen, gut gemischt und unter zeitweiligem Umrühren im siedenden Wasserbad erhitzt, bis nach 2—3 Stdn. die Gasentwicklung größtenteils beendet und eine klare Lösung entstanden war. Nach dem Erkalten wurde unter Rühren in Eiswasser gegossen, längere Zeit stehengelassen, der Niederschlag abgesaugt und aus etwa 300 ccm Alkohol umkrystallisiert. Dabei blieben nebenher gebildete Sulfonierungsprodukte in Lösung, während sich die 7-Oxy-cumarin-carbonsäure-(6) in feinen farblosen Nadeln abschied. Ausb. 30% der Theorie.

Bei der mehrfach umkrystallisierten Säure fanden wir in Übereinstimmung mit Shah einen Schmp. 268—269° (korr.) unter Zersetzung. Die Angabe, daß die Säure bei der Decarboxylierung in Umbelliferon übergeht, haben wir nachgeprüft und können sie bestätigen.

Gemischtes Anhydrid von 7-Carbomethoxy-cumarin-carbonsäure-(6) und Methylkohlsäure (X).

2 g 7-Oxy-cumarin-carbonsäure-(6) wurden mit 50 ccm Dioxan und 60 ccm Dimethylanilin geschüttelt. Die Säure löste sich als Dimethylanilinsalz, das bald z. Tl. wieder krystallin ausfiel. Ohne Rücksicht darauf wurde die Mischung durch Eis gekühlt, 4 ccm Chlorkohlensäuremethylester hinzugegeben und gut durchgeschüttelt. Nach 1-stdg. Abkühlen in Eis wurde in 180 ccm 15-proz. Schwefelsäure eingegossen, worauf das Reaktionsprodukt auskrystallisierte. Ausb. 2.9 g.

Nach Umfällen aus Benzol-Petroläther glänzende Prismen von 141° (korr., unter Zers.).

5.211 mg Sbst.: 10.070 mg CO₂, 1.530 mg H₂O.

C₁₄H₁₀O₉ (322). Ber. C 52.17, H 3.11. Gef. C 52.70, H 3.28.

7-Propionoxy-cumarin-carbonsäure-(6)-chlorid (IV) und 7-Oxy-cumarin-carbonsäure-(6)-methylester.

10 g fein gepulverte und gut getrocknete 7-Oxy-cumarin-carbonsäure-(6), 5 ccm Propionylchlorid und 50 ccm frisch destilliertes Thionylchlorid wurden auf dem Wasserbad am Rückflußkühler etwa 30 Min. erhitzt, bis vollständige Lösung eingetreten und die Gasentwicklung zu Ende war. Dann wurden die überschüssigen flüchtigen Säurechloride im Vak. abdestilliert. Zurück blieb das gesuchte Säurechlorid, das ohne weiteres im Rohzustand weiterverarbeitet wurde.

Um zu zeigen, daß wirklich das Säurechlorid in der monomeren Form und nicht als hochmolekulares Produkt nach Art der Depsidbindung vorlag, wurde es in den Ester übergeführt. Beim kurzen Kochen mit überschüssigem Methylalkohol schieden sich aus der Lösung beim Erkalten schöne Krystallnadeln ab. Sie wurden nochmals aus Methylalkohol umkrystallisiert, ihr Schmp. war 197° (korr.), und die Analyse ergab, daß es sich um den 7-Oxy-cumarin-carbonsäure-(6)-methylester handelte. Durch den bei der Reaktion frei werdenden Chlorwasserstoff war also die Propionylgruppe abgespalten worden.

5.105 mg Sbst.: 11.205 mg CO₂, 1.730 mg H₂O.

C₁₁H₈O₈ (220). Ber. C 60.00, H 3.64. Gef. C 59.87, H 3.79.

¹⁶⁾ Dargestellt nach Org. Syntheses 10, 94—95 [1930].

6-Diazoaceto-7-propionoxy-cumarin (V).

Zu einer Diazomethan-Lösung, dargestellt nach Eistert¹⁷⁾ ohne Destillation aus 400 ccm Äther, 54 ccm 45-proz. Kalilauge und 28 g Nitrosomethylharnstoff, wurde langsam unter Eiskühlung eine Lösung des obigen rohen, aus 10 g Säure erhaltenen Säurechlorides in 70 ccm Benzol zugegeben. Die Reaktion fand unter stürmischer Stickstoffentwicklung statt, worauf sich das gebildete Diazoketon krystallinisch abschied. Nach $\frac{1}{2}$ -stdg. Stehenlassen wurde abgesaugt.

Die gelben Krystalle schmolzen bei 175° (Zers.) nach Dunkelfärbung. Beim Erhitzen auf dem Spatel verpuffte die Substanz. Ausb. 8.8 g.

Durch Einengen der äther. Lösung wurde noch eine kleine Menge Diazoketon gewonnen, das aber sehr unrein war, so daß sich die Aufarbeitung nicht lohnte.

5.330 mg Sbst.: 0.433 ccm N₂ (23°, 763 mm).

C₁₄H₁₀O₅N₂ (286). Ber. N 9.73. Gef. N 9.41.

2.3-Dihydro-3-keto-furocumarin (VI).

Der Ringschluß des obigen Produktes zum Cumaranon machte einige Schwierigkeiten, da die Trennung von den nebenher unvermeidlich entstehenden Kondensationsprodukten nicht leicht war. Es wurden die verschiedensten Lösungsmittel durchprobiert, bis es schließlich gelang, auf folgende Weise das Cumaranon zu fassen.

5 g Diazoketon wurden unter Erwärmen auf dem Drahtnetz in 100 ccm Eisessig gelöst, die Flamme entfernt und zu der heißen Lösung 5 ccm rauchende Salzsäure gegeben. Unter Stickstoffentwicklung setzte die Reaktion ein, und beim Erkalten krystallisierte das Cumaranon aus. Ausb. 2.1 g = 61.5% der Theorie.

Zur Analyse wurde es aus Dioxan und nochmals aus verd. Essigsäure umkrystallisiert. Gelbe büschelartig angeordnete Krystallblättchen vom Schmp. 275° (korr.). Beim Übergießen mit konz. Schwefelsäure trat eine tiefrote Färbung auf, wie sie auch anderen Cumaranonem eigentümlich ist. Schwer löslich in den meisten Lösungsmitteln, besser löslich in Dioxan und in Eisessig.

4.736, 4.576 mg Sbst.: 1.1310, 10.900 mg CO₂, 1.330, 1.280 mg H₂O.

C₁₁H₈O₄ (202). Ber. C 65.34, H 2.97. Gef. C 65.28, 65.11, H 3.14, 3.13.

7-Methoxy-cumarin-carbonsäure-(6) (XI) und 7-Methoxy-cumarin-carbonsäure-(6)-methylester.

Eine filtrierte Lösung von 5 g 7-Oxy-cumarin-carbonsäure-(6) in 550 ccm Aceton wurde unter Eiskühlung mit einer Diazomethan-Lösung, bereitet ohne Destillation aus 100 ccm Äther, 14 ccm 45-proz. Kalilauge und 7 g Nitrosomethylharnstoff, in mehreren Anteilen versetzt. Zuerst setzte eine stürmische Stickstoffentwicklung ein, die sich bald verlangsamte und nach etwa 1-stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur beendet war. Darauf wurde auf dem Wasserbade der Äther und ein Teil des Acetons bis auf ungefähr 300 ccm abdestilliert, 150 ccm wäbr. $n/2$ -Natronlauge und so viel Wasser zugegeben, bis keine Schichten mehr vorhanden waren. Nun wurde zur Verseifung des Esters noch 1 Stde. unter Rückfluß auf dem Wasserbade erwärmt, dann mit Salzsäure angesäuert und der Rest des Acetons abdestilliert. Die Säure, die jetzt auskrystallisierte,

¹⁷⁾ Angew. Chem. 54; 130 [1941].

wurde abgesaugt und zur Analyse nochmals aus Wasser umkrystallisiert. Sie bildete sehr kleine büschelige Nadeln vom Schmp. 268—270° (korr., unter Zers.). Ausb. 5.1 g.

5.135 mg Sbst.: 11.210 mg CO₂, 1.720 mg H₂O.

C₁₁H₈O₈ (220). Ber. C 60.00, H 3.64. Gef. C 59.54, H 3.75.

Den intermediär gebildeten 7-Methoxy-cumarin-carbonsäure-(6)-methylester erhielten wir durch vollständiges Abdestillieren der Lösungsmittel nach der Diazomethan-Einwirkung. Er krystallisierte aus Methanol in glänzenden Nadeln vom Schmp. 169—170° (korr.).

4.590 mg Sbst.: 10.270 mg CO₂, 1.720 mg H₂O.

C₁₂H₁₀O₈ (234). Ber. C 61.54, H 4.27. Gef. C 61.02, H 4.19.

6-Diazoaceto-7-methoxy-cumarin (XII).

Die Benzollösung des 7-Methoxy-cumarin-carbonsäure-(6)-chlorids, das in der üblichen Weise mit der 5-fachen Menge Thionylchlorid dargestellt worden war, wurde genau wie bei der Bereitung von 6-Diazoaceto-7-propionoxy-cumarin bereits beschrieben mit Diazomethan umgesetzt. Das erhaltene Diazoketon bildete gelbe Krystalle vom Schmp. 169° (Zers.).

7.120 mg Sbst.: 0.684 ccm N₂ (23°, 753 mm).

C₁₂H₈O₄N₂ (244). Ber. N 11.47. Gef. N 10.98.

6-Chloraceto-7-methoxy-cumarin.

Als wir nach dem Vorgang von Haberland und Siegert¹⁰⁾ 1 g des erhaltenen Diazoketons mit 20 ccm Eisessig und 1 ccm rauchender Salzsäure erwärmten, trat unter starker Stickstoffentwicklung Lösung ein, die nach dem Erkalten durch Wasser gefällt wurde. Die Fällung ergab nach dem Umkrystallisieren aus verd. Essigsäure unter Zusatz von Tierkohle Krystallnadeln, die aber nicht das gesuchte Cumaranon darstellten, sondern chlorhaltig waren und deshalb als 6-Chloraceto-7-methoxy-cumarin anzusehen waren.

Ein Versuch, durch Kochen mit Bromwasserstoff-Eisessig den Äther zu spalten und so dem Chlorketon die Möglichkeit zur Ringbildung zu geben, war ohne Erfolg.

2.3-Dihydro-2-isopropyliden-3-keto-furocumarin (VII).

2 g fein verriebenes 2.3-Dihydro-3-keto-furocumarin wurden in 600 ccm Aceton unter Erwärmen auf dem Wasserbad am Rückflußkühler gelöst, was einige Zeit in Anspruch nahm. Dann wurden 6 g durch Schmelzen frisch entwässertes Zinkchlorid hinzugefügt und das Erhitzen auf dem Wasserbad noch 15 Stdn. fortgesetzt. Während dieser Zeit krystallisierte das Kondensationsprodukt z. Tl. schon aus, die Abscheidung wurde beim Stehenlassen im Eisschrank stark vermehrt. Wir erhielten auf diese Weise bereits 2 g. Die Mutterlauge wurde abdestilliert und der Rückstand mit Wasser und verd. Salzsäure zur Lösung des Zinkchlorids versetzt. Das Ungelöste wurde abfiltriert und aus Eisessig unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert. Es wurden so noch 0.2 g reines Produkt erhalten. Die Ausbeute war also sehr gut und betrug 90% der Theorie.

Blaßgelbliche Krystalle vom Schmp. 283—285° (korr.), noch unlöslicher als das Ausgangsmaterial. In Eisessig löslich bei Zimmertemperatur etwa 1:600, besser in Pyridin.

4.754 mg Sbst.: 12.100 mg CO₂, 1.870 mg H₂O.

C₁₄H₁₀O₄ (242). Ber. C 69.42, H 4.13. Gef. C 69.37, H 4.40.

Dihydro-oreoselonsäure (XIII).

0.2 g Palladiumhydroxyd-Bariumsulfat-Katalysator wurden unter 5 ccm Wasser aushydriert und dann eine Lösung von 0.5 g des Kondensationsproduktes (VII) in einer

Mischung von 25 ccm 5-proz. Kalilauge und 40 ccm reinem Dioxan zugegeben. Die Wasserstoffaufnahme erfolgte zunächst schnell, wurde nach 2 Stdn. langsamer und war nach 7 Stdn. zu Ende. Es wurden insgesamt 102 ccm Wasserstoff aufgenommen, während die 2 Mol. entsprechende Menge 93 ccm beträgt. Der Katalysator wurde nun abfiltriert, das Filtrat mit Salzsäure angesäuert und im Vak. eingeeengt, bis sich die Dihydro-oreoselonsäure abschied. Sie wurde abgesaugt und nach den Angaben Späths aus Alkohol-Wasser umgefällt. Die erhaltenen Krystalle schmolzen bei 185° (korr.), während Späth einen Schmp. 173—174° (unkorr.) angibt.

Es war jedoch möglich, den Schmelzpunkt der aus natürlichem Oreoselon dargestellten Säure ebenfalls auf 185° (korr.) zu erhöhen, und zwar durch Sublimation im Hochvakuum (0.01 mm) bei einer Luftbadtemperatur von 150—170°. Unter diesen Bedingungen trat eine Lactonisierung noch nicht ein. Der Mischschmelzpunkt von synthetischer und natürlicher Dihydro-oreoselonsäure zeigte keine Erniedrigung.

5.480 mg Sbst.: 12.760 mg CO₂, 3.010 mg H₂O.

C₁₄H₁₆O₅ (264). Ber. C 63.60, H 6.12. Gef. C 63.51, H 6.15.

Dihydro-oreoselon (XIV).

Durch mehrmalige Sublimation der Dihydro-oreoselonsäure bei 0.1 mm und 200—220° nach den Angaben Späths erhielten wir Dihydro-oreoselon mit dem Schmp. 170—171°. Auch hier ergab der Mischschmelzpunkt von synthetischem und natürlichem Produkt keine Erniedrigung.

4.694 mg Sbst.: 11.765 mg CO₂, 2.480 mg H₂O.

C₁₄H₁₄O₄ (246). Ber. C 68.25, H 5.73. Gef. C 68.39, H 5.91.

Versuche zur Dehydrierung des Dihydro-oreoselons zum Oreoselon.

0.1 g Dihydro-oreoselon wurde mit 0.05 g Palladiummohr innig verrieben und in einer senkrecht gestellten Kugelhöhre 2 Stdn. auf 250° erhitzt. Dann wurde im Hochvakuum (0.01 mm) destilliert. Dabei wurden farblose Krystallmassen vom Schmp. 228° (korr.) erhalten. Die nähere Untersuchung dieses Stoffs wird noch fortgesetzt.

Bei einem anderen Versuch wurden nach Akabori und Saito¹⁹⁾ 0.1 g Dihydro-oreoselon mit 5 ccm frisch destilliertem Safrol und 0.05 g Palladiummohr 5 Stdn. gekocht. Nach dem Abdestillieren des Safrols im Vakuum, Aufnehmen des Rückstandes in Alkohol, Abfiltrieren des Katalysators wurden aus der alkohol. Lösung beim Einengen keine Krystalle erhalten. Die Destillation im Hochvakuum ergab unverändertes Ausgangsmaterial zurück.

Oreoselon (VIII).

0.2 g Palladiumhydroxyd-Bariumsulfat-Katalysator wurden unter 5 ccm Wasser mit Wasserstoff gesättigt. Unterdessen wurden 0.2 g 2.3-Dihydro-2-isopropyliden-3-keto-furocumarin in 30 ccm Pyridin gelöst, mit einem Tropfen sehr verd. Natronlauge versetzt und zu dem Katalysator in die Schüttelente gebracht. Als nach 2 Stdn. 20 ccm Wasserstoff (für 1 Mol. wurden 18.5 ccm berechnet) aufgenommen waren, wurde die Aufnahme deutlich langsamer. Die Hydrierung wurde jetzt abgebrochen, der Katalysator abfiltriert, und die Lösung im Vak. eingedampft. Der braune Rückstand wurde zunächst zur Entfernung noch vorhandenen Pyridins mit verd. Schwefelsäure behandelt, in überschüssiger Natronlauge gelöst und wieder durch Zusatz von Salzsäure abgeschieden. Die Fällung wurde dann noch mit Natriumcarbonatlösung behandelt, mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen im Hochvakuum (0.01 mm) sublimiert. Es wurden zwei Fraktionen aufgefangen, von denen die erste bis 180° eine krystallinische Masse ergab, während die Fraktion oberhalb

180° nur noch vereinzelte Krystalle enthielt und nicht weiter aufgearbeitet wurde. Bei der Mikroschmelzpunkts-Bestimmung nach Kofler bildeten sich zwischen 120—140° aus den Krystallmassen schöne lange Nadeln, die schon bei 157° zu schmelzen begannen, aber zum Teil erst bei 170° restlos flüssig geworden waren. Im offenen Röhrchen hatte das Oreoselon nach Sintern ab 160° den Schmp. 175—177° (korr.).

Genau dieselben Erscheinungen zeigte auch frisch sublimiertes natürliches Oreoselon. Der Mischschmelzpunkt gab keine Erniedrigung.

Isobutylharnstoff.

10 g Isobutylaminhydrochlorid und 10 g Kaliumcyanat wurden in 50 ccm Wasser gelöst und 15 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Dann wurde noch kurz auf dem Drahtnetz aufgekocht. Beim Erkalten schied sich der Isobutylharnstoff in breiten, farblosen, glänzenden Prismen ab, die nach nochmaligem Umkrystallisieren aus wenig Wasser den Schmp. 141° (korr.) hatten.

4.040 mg Sbst.: 0.846 ccm N₂ (23°, 756 mm).

C₈H₁₈ON₂ (116). Ber. N 24.19. Gef. N 24.10.

Nitrosoisobutylharnstoff.

Zur Nitrosierung des Isobutylharnstoffs wurde dieser nicht isoliert, sondern die erhaltene konz. Lösung noch warm mit 150 ccm Wasser verdünnt und auf 0° abgekühlt. Nachdem eine vorher bereitete und ebenfalls gut gekühlte Lösung von 8 g Natriumnitrit in 20 ccm Wasser zugegeben worden war, wurden unter Eiskühlung und Rühren 30 ccm kalte 25-proz. Schwefelsäure tropfenweise zugefügt. Die Nitrosoverbindung schied sich daraufhin ab, wurde nach 1/2 Stde. abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen und im Vakuum-exsiccator getrocknet. Ausb. 5 g.

Zur Analyse wurde die Substanz aus Äther-Petroläther umgefällt und in Form gelblicher Krystallblättchen vom Schmp. 105° (korr., unter Zers.) erhalten.

2.760 mg Sbst.: 0.694 ccm N₂ (23.5°, 756 mm).

C₈H₁₁O₂N₃ (145). Ber. N 28.97. Gef. N 28.80.

Umsetzung von 7-Propionoxy-cumarin-carbonsäure-(6)-chlorid mit Diazoisobutan.

50 ccm Äther wurden mit 10 ccm 50-proz. Kalilauge unterschichtet, auf 0° abgekühlt und in kleinen Anteilen mit 5 g Nitrosoisobutylharnstoff versetzt. Die entstandene dunkelgelbe Lösung wurde abgetrennt, die wäßr. Phase mit Äther nochmals ausgeschüttelt und die vereinigten äther. Lösungen kurze Zeit zum Trocknen über festem Kaliumhydroxyd stehengelassen. Auf diese Weise wurden etwa 3 g gelöstes Diazoisobutan erhalten, was durch Titration mit n/8-äther. Benzoessäurelösung nach Marshall und Acree¹⁸⁾ festgestellt wurde. Diazoisobutan ist eine gelbbraune Flüssigkeit von betäubendem, lauchartigem Geruch.

Zu der so bereiteten Diazoisobutan-Lösung wurde die Lösung des aus 6 g 7-Oxy-cumarin-carbonsäure-(6) dargestellten Säurechlorids (IV) in Benzol nach und nach zugefügt. Trotz heftiger Stickstoffentwicklung trat keine Abscheidung des Diazoketons ein, das infolge seiner Betain-Struktur in Äther schwer löslich sein sollte. Beim Einengen im Vak. wurde ein dunkelgefärbter, dickflüssiger Rückstand erhalten, aus dem auch nach dem Versetzen der heißen alkohol. und essigsäuren Lösung mit wenig rauchender Salzsäure zwecks Ringschluß zum Oreoselon kein krystallinischer Stoff isoliert werden konnte.

¹⁸⁾ B. 43, 2324 [1910].