

## 45. Fritz Arndt, Lotte Loewe, Reşat Ün und Ertugrul Ayça: Cumarindiol und Cumarin-Chromon-Tautomerie

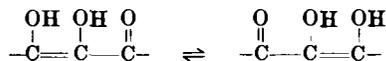
[Aus dem Institut für Allgemeine Chemie der Universität Istanbul]

(Eingegangen am 27. November 1950)

4-Oxy-cumarin tautomerisiert in Lösung z. Tl. zu 2-Oxy-chromon, das mit Diazomethan als 2-Methoxy-chromon abgefangen werden kann. Die entsprechende Cumarin-Chromon-Tautomerie wird auch an den 3-substituierten Derivaten des 4-Oxy-cumarins gezeigt. 3,4-Dioxy-cumarin (Cumarindiol), dessen Darstellung über 4-Oxy-3-aminocumarin beschrieben wird, reagiert mit Diazomethan ausschließlich als 2,3-Dioxy-chromon. Sonst gleicht es dem Thiocumarindiol weitgehend, ist aber leichter oxydierbar und mit Jod und Tillmans-Reagens wie Ascorbinsäure titrierbar. Alle theoretisch möglichen O-Methyl-Derivate des Cumarin-Chromon-diols werden beschrieben.

Als Beitrag zur Chemie der Endiole<sup>1)</sup> wurde Cumarindiol, d. h. 3,4-Dioxy-cumarin (V) von uns 1947–1948, wie unten beschrieben, aus 4-Oxy-cumarin dargestellt<sup>2)</sup>. Schon etwas früher ist es von K. C. Gosh<sup>3)</sup> auf ganz anderem Wege, nämlich durch Anwendung der Methode von H. Pauly und K. Lockemann<sup>4)</sup> auf Acetoxy-acetylsalicylsäure-ester, gewonnen worden; von dieser Arbeit erhielten wir aber erst Anfang 1950 Kenntnis. Gosh hat keine Derivate beschrieben und lediglich die Titrierbarkeit mit Jod erwähnt.

Verbindungen, welche neben der Endiolgruppe noch eine Carbonylgruppe tragen, können grundsätzlich folgende Tautomerie eingehen:



An dieser Tautomerie ist die Oxygruppe am mittleren C-Atom nicht beteiligt; sie ist daher nur ein Spezialfall der Bildung zweier verschiedener Enole aus unsymmetrischen  $\beta$ -Dicarbonyl-Verbindungen. Während offenkettige  $\beta$ -Keto-carbonsäureester ausschließlich nach dem Ketocarbonyl enolisieren, weil dessen elektromerer Effekt den des Estercarbonyls weit übertrifft, können cyclische  $\beta$ -Keto-lactone auch am Lacton(d. h. Ester)-carbonyl enolisieren, falls dadurch ein Ringsystem entsteht, das an „Aromatizität“ das andere Enol übertrifft.

Dieser Fall liegt vor, wenn ein  $\beta$ -Keto-lacton (A) durch Enolisierung nach der Keto-gruppe ein  $\alpha$ -Pyron (B), durch Enolisierung nach dem Estercarbonyl ein  $\gamma$ -Pyron (C) bilden kann. Infolge des Energiegewinns bei der aromatischen Mesomerie derartiger Systeme<sup>5)</sup> tritt in solchen Fällen keine „Ketoform“ (A), sondern nur Enol auf. Auch hier ist die Enolisierungstendenz des Ketocarbonyls so weit überlegen, daß in allen bisher bekannten Fällen die feste Substanz das 4-Oxy- $\alpha$ -pyron (B) ist, das in Lösung aber z. Tl. in das 2-Oxy- $\gamma$ -pyron (C) übergeht.

<sup>1)</sup> Siehe übernächste Abhandl., B. 84, 333 [1951].

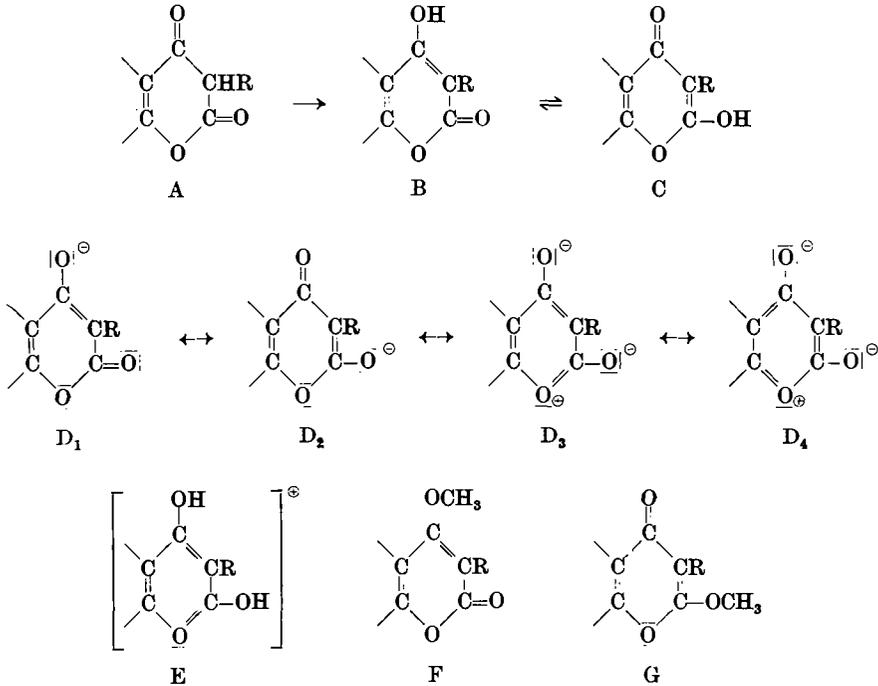
<sup>2)</sup> Kurze vorläufige Mitteil. s. F. Arndt, Bull. Fac. Méd. Istanbul 12, 31–34 [1949]; vergl. a. Angew. Chem. 61, 442 [1949].

<sup>3)</sup> Journ. Indian Chem. Soc. 1947, 323.

<sup>4)</sup> B. 48, 28 [1915].

<sup>5)</sup> Siehe hierzu F. Arndt, Angew. Chem. 61, 397 [1949].

Da in der Teilformel C die Oxygruppe an einem C-Atom haftet, das sich auf der Oxydationsstufe des Carboxyls befindet, so ist die Form C saurer als B und wird daher von langsam zutretendem Diazomethan vorzugsweise methyliert. Beide Formen B und C gehen durch Protonentzug, d. h. Salzbildung mit Alkalien, in das gleiche Synanion D über. In der Mesomerie dieses Synanions spielen die Kekulé-Anordnungen D<sub>3</sub> und D<sub>4</sub> eine wesentliche Rolle. Auch jede der beiden „freien“ Formen B und C ist ein „quasi-aromatisches“ System, dessen Mesomerie durch Beteiligung der Kekulé-Anordnungen zustande kommt<sup>5)</sup>. Da das Proton der Oxygruppe in der Form C die Sauerstoffelektronen zu sich zieht, so ist die Kekulé-Anordnung D<sub>3</sub> in C mehr begünstigt als in B, d. h. die Form C ist „aromatischer“ als B, und dies gibt, im Gegensatz zu offenkettigen  $\beta$ -Keto-estern, der Form C eine gewisse Existenzberechtigung.

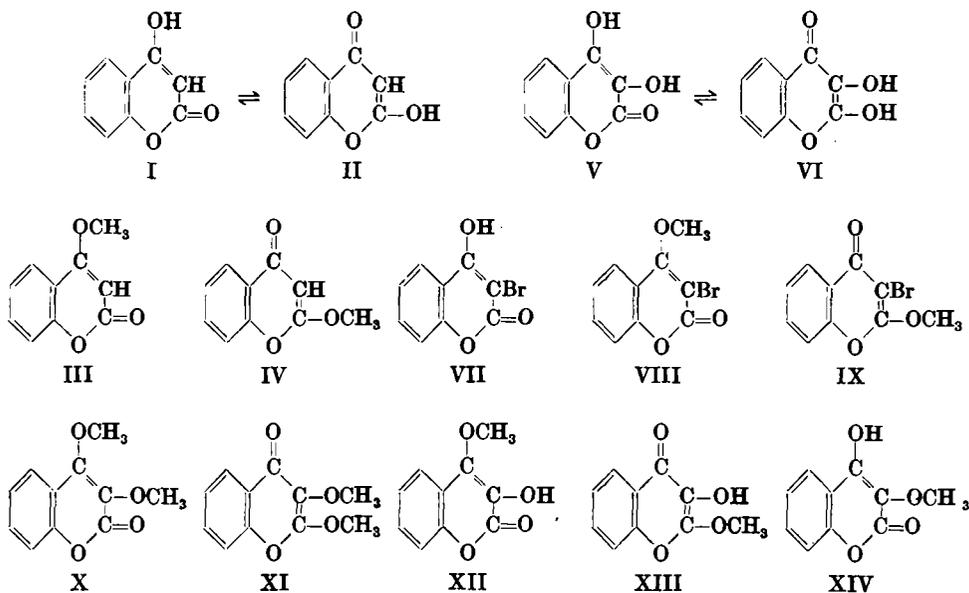


Denkt man sich umgekehrt an jede der beiden Formen B und C ein weiteres Proton addiert, was durch sehr starke Säureeinwirkung eintritt, so entsteht aus beiden auch das gleiche Synkation E. Auch in konzentriert saurem Medium, ebenso wie in alkalischem, verschwindet also der Unterschied zwischen B und C, und es hat keinen Sinn, von einem Unterschied der Basizität beider zu sprechen. Solcher Unterschied tritt aber hervor, wenn die Oxygruppe durch die Methoxygruppe ersetzt ist: nunmehr ist das 2-Methoxy- $\gamma$ -pyron G stärker basisch als das 4-Methoxy- $\alpha$ -pyron F, aus demselben Grunde, aus dem C saurer ist als B: weil nämlich die Proton-Affinität des 2-ständigen Sauerstoffs geringer ist als die des 4-ständigen. So erklärt es sich, daß allgemein  $\gamma$ -Pyrone mehr oder weniger ausgesprochen basisch sind,  $\alpha$ -Pyrone dagegen nicht, ein Unterschied, von dem in den in vorliegender und den nachstehenden Abhandlungen beschriebenen Untersuchungen an vielen Stellen Gebrauch gemacht wurde.

In der vorliegenden Abhandlung handelt es sich um Benzopyrone. Hier bildet das einfachste Beispiel für die oben dargelegte  $\alpha, \gamma$ -Pyron-Tautomerie das 4-Oxy-cumarin (I). Dieses ist viel bearbeitet worden, dient es doch zur Herstellung des antithrombischen Mittels „Dicumarol“. C. Huebner und

K. T. Link<sup>6)</sup> haben durch Bromtitration gezeigt, daß es auch in Lösung keine Ketoform enthält, sondern zu 100% aus Enol besteht. Diesem Enol wurde bisher ausschließlich die Formel I zugeschrieben; frühere Autoren<sup>7)</sup> geben an, daß es mit Diazomethan lediglich 4-Methoxy-cumarin(III) vom Schmp. 124° liefere. Bei geeigneter Arbeitsweise zeigt sich aber, daß daneben auch 2-Methoxy-chromon (IV) entsteht, das auf Grund seiner basischen Eigenschaften von III getrennt werden kann, allerdings dabei z.Tl. verseift wird. Während also die feste Substanz Formel I entspricht, geht sie in Lösung teilweise in 2-Oxy-chromon(II) über, das dann als stärker sauer von Diazomethan bevorzugt methyliert wird.

Ein anderes Beispiel für diese Cumarin-Chromon-Tautomerie haben bereits Huebner und Link<sup>6)</sup> in Händen gehabt, aber anscheinend ohne es als solches zu erkennen. Sie behandelten 3-Brom-4-oxy-cumarin (VII) mit Diazomethan und erhielten in etwa gleichen Mengen zwei Produkte, von denen sie das eine, dessen Schmelzpunkt sie zu 85–88° angaben, als 3-Brom-4-methoxy-cumarin (VIII) ansprachen, während sie sich über die Konstitution des anderen, dessen Schmelzpunkt sie zu 140–142° fanden, nicht äußerten. Die Stoffe wurden z.Tl. durch Auslesen der Kristalle getrennt, außerdem ließ sich der niedriger schmelzende Stoff durch Destillation im Hochvakuum abtrennen. Eine glatte



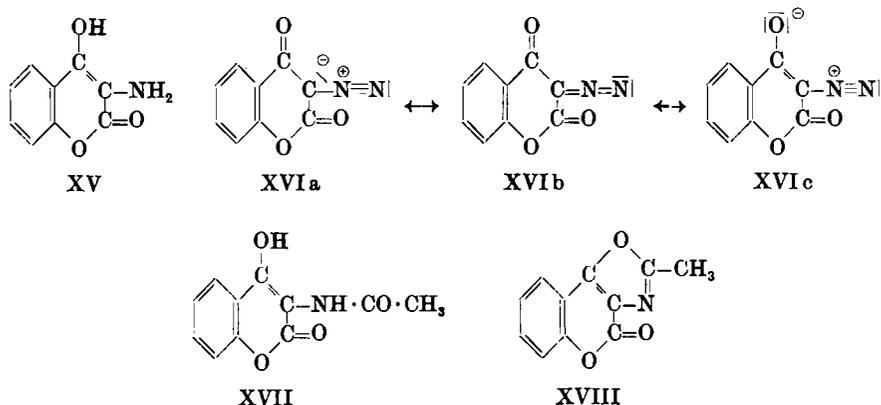
Trennung erreicht man nun durch Behandlung des Gemisches mit 25-proz. Salzsäure; diese löst den höher schmelzenden Stoff, der sich dadurch als 3-Brom-2-methoxy-chromon (IX) erweist und aus der salzsauren Lösung, wenn auch mit erheblichem Verseifungsverlust, in reinem Zustand vom Schmp. 150° wiedergewonnen wird. Der säureunlösliche Stoff ist demnach,

<sup>6)</sup> Journ. Amer. Chem. Soc. **67**, 99 [1945].

<sup>7)</sup> I. M. Heilbron u. D. W. Hill, Journ. Chem. Soc. London **1927**, 1707.

entsprechend der Annahme von Huebner und Link, das 3-Brom-4-methoxy-cumarin (VIII), das auf diese Weise rein mit dem Schmp. 91° gewonnen wurde. IX ist äußerst leicht verseifbar; VIII dagegen wird erst durch mehrstündiges Kochen mit konz. Salzsäure verseift, wobei gleichzeitig das Brom durch Chlor ersetzt wird unter Bildung von 3-Chlor-4-oxy-cumarin, das auch unmittelbar aus VII mit konz. Salzsäure entsteht und sich gegen Diazomethan analog VII verhält. Anscheinend entsteht aus diesen 3-Halogen-Derivaten etwas mehr Chromon-Derivat als aus I selbst; man kann daraus schließen, daß negative Substituenten in 3 die Tautomerisierung zur Chromon-Form begünstigen; dies wird durch das Verhalten des Cumarindiols und seiner Derivate (s. u.) bestätigt. Andererseits sollte dann ein positiver Substituent wie COOR die Chromonbildung zurückdrängen; tatsächlich wurde aus 4-Oxy-cumarin-carbonsäure-(3)-ester mit Diazomethan ausschließlich das Methyl-Derivat der Cumarin-Form erhalten.

Durch Behandeln von VIII in Methanol mit Natriummethylat wurde in glatter Reaktion 3.4-Dimethoxy-cumarin (X) gewonnen; IX gab bei gleicher Behandlung in schlechter Ausbeute 2.3-Dimethoxy-chromon (XI), das basische Eigenschaften hat. Beide Dimethoxyverbindungen sollten bei völliger Verseifung das gleiche Diol geben. XI ließ sich nur mittels 90-proz. Schwefelsäure verseifen unter Bildung von Cumarindiol V, das auf diese Weise grundsätzlich, wenn auch nicht praktisch, zugänglich ist. Die Verseifung beider Methoxygruppen von X gelang nicht, vielmehr trat dabei eine Aufspaltung des Ringes ein, wie dies auch von Gosh<sup>2)</sup> für ähnliche Fälle beschrieben wird. Durch kurzes Behandeln mit konz. Salzsäure konnte eine der beiden Methoxygruppen von X verseift werden unter Bildung einer Oxy-methoxy-Verbindung. Die gleiche Verbindung wurde auch aus VII mit Natriummethylat erhalten, was zunächst für Formel XIV zu sprechen schien. Aber wie unten gezeigt wird, wurde durch das Verhalten gegen Eisen(III)-chlorid und gegen



Diazomethan, sowie durch Darstellung des wirklichen 4-Oxy-3-methoxy-cumarins (XIV), eindeutig bewiesen, daß die obige Oxy-methoxy-Verbindung das 3-Oxy-4-methoxy-cumarin (XII) ist. Von den beiden Methoxygruppen

von X wird also die 3-ständige verseift, während in der Thiareihe<sup>8)</sup> die 4-ständige verseift wird. Die Bildung von XII aus VII mit Natriummethylat, für die eine Erklärung hier nicht versucht werden soll, ist ein neues Beispiel dafür, wie vorsichtig man bei Konstitutionsbestimmungen auf Grund von Austausch-Reaktionen sein muß.

Die Darstellung von Cumarindiol V gelang leicht und glatt auf folgendem Wege: Das aus Oxycumarin mit Nitrit nach R. Anschütz<sup>9)</sup> gewonnene 3-Iso-nitroso-2.4-dioxo-chroman wurde mit Zinn(II)chlorid zu 4-Oxy-3-amino-cumarin (XV) reduziert. Bereits Huebner und Link<sup>6)</sup> haben 3-Nitro-oxy-cumarin reduziert, aber das Amin XV weder als solches noch in Form reiner Salze gefaßt, sondern nur als Acetyl-Derivat XVII. Aus dem Amin XV entsteht mit Salpetriger Säure ein sehr beständiges Diazoanhydrid (Registrierformel XVI b), das Huebner und Link ebenfalls, aber unter einer Oxodiazol-Formel, beschrieben haben. Dieses Diazoanhydrid gibt bei Erhitzen mit 90-proz. Schwefelsäure Cumarindiol.

Die wirkliche Konstitution des Diazoanhydrids entspricht der von Chinondiaziden und ist nur als Superposition verschiedener Grenzformeln, u. a. XVI a, b und c, zu beschreiben; XVI c stellt ein Phenol-diazonium-betaïn dar. Ebenso wie bei den aus carbocyclischen o-Amino-phenolen entstehenden Chinondiaziden dominiert die Grenzformel XVI b stark<sup>10)</sup>; das gleiche gilt ja auch für offenkettige Diazoketone. Während aber bei letzteren die eigentliche „Reaktionsformel“ der Anordnung XVI a entspricht, tritt diese hier ganz zurück; denn das einsame Kohlenstoffelektronenpaar ist in die Ringmesomerie eingegangen zugunsten der aromatischen Anordnung XVI c. Hieraus erklärt sich die große Beständigkeit. Erst bei Erhitzen mit 90-proz. Schwefelsäure wird, unter Proton-Addition am negativen Sauerstoffpol von XVI c, Stickstoff abgespalten und die Diazoniumgruppe durch die Oxygruppe ersetzt unter Bildung von V.

Cumarindiol V gleicht seinem Thia-Isologen<sup>8)</sup> im allgemeinen Habitus, ist aber leichter oxydierbar<sup>11,8)</sup>. Es ist mit Jod und Tillmans Reagens wie Ascorbinsäure titrierbar. In sehr verdünnter alkoholischer Lösung gibt es mit wenig Eisen(III)-chlorid die gleiche tiefblaue Farbe wie sein Methyl-Derivat XII, aber im Gegensatz zu diesem verschwindet die Farbe schnell infolge Redox-Reaktion.

Mit Diazomethan reagiert Cumarindiol (V), im Gegensatz zu Thiacumarindiol, unter allen Versuchsbedingungen ausschließlich als Chromondiol (VI), d. h. es bildet sich als erstes Produkt nur 3-Oxy-2-methoxy-chromon (XIII) und aus diesem mit weiterem Diazomethan in langsamerer Reaktion, schließlich ausschließlich, das gleiche 2.3-Dimethoxy-chromon (XI), welches auch aus IX mit Natriummethylat entsteht. Trotzdem kommt dem festen Diol zweifellos die Cumarinformel V zu, ebenso wie in der Thiareihe.

Die ausgesprochen negative Oxygruppe in 3 (ebenso die Methoxygruppe in XIV, s. u.) begünstigt hier also die Chromonbildung so weit, daß diese zur alleinigen Reaktion wird. Daß ein 4-Oxy- $\alpha$ -pyron mit Diazomethan ausschließlich 2-Methoxy- $\gamma$ -pyron geben kann, wird in einer folgenden Abhandlung von Arndt und Avan<sup>11)</sup> gezeigt. Der Unterschied von V gegenüber der Thiareihe braucht nicht daran zu liegen, daß im Lösungsgleichgewicht mehr VI auftritt als in der Thiareihe. Er dürfte eher daran liegen, daß die

<sup>8)</sup> Siehe d. nachstehende Abhandl., B. 84, 329 [1951].    <sup>9)</sup> A. 367, 210 [1909].

<sup>10)</sup> F. Arndt, in Richter-Anschütz, Chemie der Kohlenstoffverbindungen, 12. Aufl., Bd. II, 2, 232 [1935]; Le Fèvre, Nature [1948].    <sup>11)</sup> B. 84, 343 [1951].

Acidität der 4-ständigen Oxygruppe in der Cumarin-Form V gegenüber der der 2-ständigen Oxygruppe der Chromon-Form VI hier mehr zurücktritt, als es in der Thiareihe der Fall ist. Hiermit steht in Einklang, daß die Bruttoacidität von Thiacumarindiol größer ist als die von Cumarindiol.

Das 3-Oxy-2-methoxy-chromon (2-Methoxy-chromonol) (XIII) gibt in sehr verdünnter alkoholischer Lösung mit Eisen(III)-chlorid eine ebenso intensive und beständige, aber etwas mehr grünlichgelbe Färbung wie das isomere XII. Durch Behandeln einer alkalischen Lösung des Cumarindiols mit Dimethylsulfat wird, ebenso wie in der Thiareihe, nur die 3-ständige Oxygruppe methyliert unter Bildung von 4-Oxy-3-methoxy-cumarin (XIV), welches in Alkohol keine Färbung mit Eisen(III)-chlorid gibt und mit Diazomethan, entsprechend wie Cumarindiol selbst, nur 2.3-Dimethoxy-chromon (XI) liefert.

Es liegen also drei isomere Oxy-methoxy-Derivate vor: XII, XIII und XIV. Die eindeutige Zuordnung dieser Formeln beruht erstens auf der intensiven Eisen(III)-Reaktion von XII und XIII, welche für eine von Carbonyl flankierte enolische Oxygruppe charakteristisch ist<sup>1)</sup>, und ferner darauf, daß XII mit Diazomethan ausschließlich X, dagegen XIII und XIV ausschließlich XI liefern.

4-Oxy-3-acetamino-cumarin (XVII) zeigt mit Diazomethan ebenfalls Cumarin-Chromon-Tautomerie; mit Essigsäureanhydrid erhitzt geht es, wie andere *o*-Acetamino-phenole, in das Oxazol-Derivat XVIII über, das durch verd. Lauge wieder zu XVII hydrolysiert wird.

#### Beschreibung der Versuche<sup>12)</sup>

2-Methoxy-chromon (IV): 3 g 4-Oxy-cumarin, in etwas Äther suspendiert, wurden durch langsamen Zusatz von äther. Diazomethan-Lösung gelöst. Nach Abfiltrieren von 0.1 g flockigen Verunreinigungen kristallisierten innerhalb einer Stde. 1.15 g 4-Methoxy-cumarin (III) vom Schmp. 125° aus. Der Verdampfungsrückstand der äther. Lösung betrug 1.8 g. Er wurde dreimal mit je 8 ccm eiskalter 20-proz. Salzsäure schnell kräftig verrieben und möglichst schnell abgesaugt. Ungelöst blieben 0.68 g 4-Methoxy-cumarin vom Schmp. 125°. Die vereinigten salzsauren Auszüge wurden sofort mit eiskalter konz. Natriumcarbonat-Lösung versetzt. Kurz vor dem Neutralpunkt erfolgte Ausscheidung einer Kristallmasse, die aus einem Gemisch von 2-Methoxy-chromon und durch Verseifung entstandenem 4-Oxy-cumarin bestand; dieses ging bei weiterem Zusatz von Natriumcarbonat-Lösung größtenteils in Lösung. Das zuerst teilweise ölige 2-Methoxy-chromon kristallisierte bei Köhlen und Verreiben. Es wurde abgesaugt und durch Verreiben mit 5 ccm eiskalter 2*n* NaOH von 4-Oxy-cumarin befreit; aus diesem alkal. Auszug wurden durch Ansäuern 0.25 g Oxycumarin gewonnen. Das rohe Methoxy-chromon, 0.64 g von unscharfem Schmp. 85–99°, wurde nochmals in eiskalter 20-proz. Salzsäure gelöst, wobei 0.1 g mitgerissenes 4-Methoxy-cumarin ungelöst blieben. Insgesamt wurden also etwa 2 g 4-Methoxy-cumarin isoliert. Aus der salzsauren Lösung wurde durch Ausfällen mit kalter Natriumcarbonat-Lösung, Ausziehen des Niederschlages mit kalter 2*n* NaOH, und mehrfaches Umkristallisieren aus je sehr wenig Benzol 0.5 g reines 2-Methoxy-chromon vom Schmp. 108° gewonnen; Misch-Schmp. mit 4-Methoxy-cumarin 82°.

<sup>12)</sup> Das für die gesamte Untersuchung als Ausgangsmaterial dienende 4-Oxy-cumarin wurde zuerst nach Anschütz<sup>9)</sup> dargestellt. Später (1948) wurde es von der Chem. Fabrik Ferrosan, A. B., Kopenhagen, freundlich zur Verfügung gestellt, wofür auch an dieser Stelle bestens gedankt sei, ebenso Hrn. K. A. Jensen, Kopenhagen, für freundliche Vermittlung.

Nach Eintragen von Oxycumarin in überschüss. Diazomethan-Lösung und Aufarbeiten wie oben wurden 0.65 g 4-Methoxy-cumarin und 0.1 g 2-Methoxy-chromon erhalten.

$C_{10}H_8O_3$  (176.2) Ber.  $OCH_3$  17.6 Gef.  $OCH_3$  17.6

4-Methoxy-3-carbäthoxy-cumarin<sup>13)</sup>: 0.2 g 4-Oxy-3-carbäthoxy-cumarin vom Schmp. 101°) in etwas Äther wurden langsam mit kalter äther. Diazomethan-Lösung versetzt; dabei löste sich zunächst alles unter lebhafter Stickstoff-Entwicklung, dann folgte bald Ausscheidung von 0.1 g Methylierungsprodukt. Nach Verdampfen des Äthers blieben 0.1 g des gleichen Produktes zurück; beide schmelzen nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 95–97° und sind unlöslich in konz. und 25-proz. Salzsäure.

$C_{13}H_{12}O_5$  (238.2) Ber. Alkoxy-O 12.9 Gef. Alkoxy-O 13.3

3-Brom-4-methoxy-cumarin (VIII) und 3-Brom-2-methoxy-chromon (IX): 3-Brom-4-oxy-cumarin (VII), nach Huebner und Link<sup>6)</sup> dargestellt, vom Schmp. 194–195°, gab mit äther. Diazomethan-Lösung und bei langsamem Verdampfen des Äthers das von den genannten Autoren beschriebene Gemisch verschiedener Kristalle, die sich z.Tl. auslesen ließen und von denen die eine Form bei etwa 88°, die andere bei 146° schmolz. Die höherschmelzende Verbindung löste sich glatt in kalter 25-proz. Salzsäure; aus dieser Lösung schied sich nach einigen Minuten durch Verseifung zurückgebildetes Bromoxycumarin aus. Eine teilweise Trennung wurde oft durch unvollständiges Verdampfen des Äthers erreicht, wobei die in Äther schwerer lösliche Verbindung IX zuerst kristallisiert. Bei einem derartigen Versuche wurden aus 6 g Bromoxycumarin direkt 0.14 g IX erhalten, die bei 146° schmolzen; dann wurde die äther. Lösung eingedampft. Der Rückstand (5.6 g) wurde fein gepulvert und mehrmals mit kalter 25-proz. Salzsäure unter Verreiben ausgezogen. Ungelöst blieben 3.5 g reines 3-Brom-4-methoxy-cumarin (VIII); aus Methanol Schmp. 90–91°. Die salzsauren Auszüge wurden möglichst schnell mit kalter konz. Natriumcarbonat-Lösung alkalisch gemacht, wobei unreines 3-Brom-2-methoxy-chromon ausfiel, während rückverseiftes Brom-oxycumarin als Anion in Lösung blieb. Durch Verreiben des Niederschlages mit wenig 2*n* NaOH und Kristallisieren aus Methanol wurden 0.1 g reines 3-Brom-2-methoxy-chromon (IX) vom Schmp. 150° isoliert. Durch schnelleres Arbeiten bei 0° dürfte mehr davon zu erhalten sein.

$C_{10}H_7O_3Br$  (255.1) Ber.  $OCH_3$  12.2 Gef.  $OCH_3$  12.4

3-Chlor-4-oxy-cumarin<sup>13)</sup>: Während 3-Brom-2-methoxy-chromon (IX) durch konz. Salzsäure schon in der Kälte schnell verseift wird, erfordert die Verseifung von 3-Brom-4-methoxy-cumarin (VIII) 1 bis 2 stdg. Kochen; hierbei geht die geschmolzene Verbindung VIII allmählich in Lösung, während sich farblose Kristalle von Chloroxycumarin ausscheiden; die Abscheidung ist nach dem Abkühlen quantitativ. Ebenso wird 3-Brom-4-oxy-cumarin (VII) durch Kochen mit konz. Salzsäure quantitativ in 3-Chlor-4-oxy-cumarin verwandelt; Schmp. 206–207°.

$C_9H_5O_3Cl$  (196.6) Ber. C 55.1 H 2.6 Cl 18.0 Gef. C 55.4 H 3.2 Cl 18.1

3-Chlor-4-methoxy-cumarin und 3-Chlor-2-methoxy-chromon<sup>14)</sup>: 1 g in Äther suspendiertes 3-Chlor-4-oxy-cumarin wurde langsam mit äther. Diazomethan versetzt, bis sich alles gelöst hatte. Nach ½ stdg. Stehen waren 0.2 g 3-Chlor-2-methoxy-chromon auskristallisiert, die unscharf bei 134–140° schmolzen. Nach Auswaschen mit absol. Äther blieben 0.18 g reines 3-Chlor-2-methoxy-chromon zurück, mit dem Schmp. 154–155° (aus Methanol).

$C_{10}H_7O_3Cl$  (210.6) Ber.  $OCH_3$  14.7 Gef.  $OCH_3$  14.5

In kalter 25-proz. Salzsäure war dieses ohne Rückstand löslich, aber bald trat Ausscheidung von Chloroxycumarin ein.

Nach Verdampfen des Äthers blieben 0.7 g Rückstand, die unscharf bei etwa 85° schmolzen. Nach Ausziehen mit wenig 25-proz. Salzsäure blieben 0.6 g 3-Chlor-4-methoxy-cumarin vom Schmp. 86–87° (aus Methanol).

$C_{10}H_7O_3Cl$  Ber.  $OCH_3$  14.7 Gef.  $OCH_3$  14.3

<sup>13)</sup> Experimentell bearbeitet von Müzeyyen Türgen.

<sup>14)</sup> Experimentell bearbeitet von Ragip Ginkök.

3.4-Dimethoxy-cumarin (X): Eine Lösung von 0.23 g Natrium in 10 ccm absol. Methanol wurde mit einer Lösung von 2.53 g 3-Brom-4-methoxy-cumarin (VIII) in wenig Methanol  $1\frac{1}{2}$  Stdn. unter Rückfluß gekocht, dann nach Abkühlen und Zusatz einiger Tropfen Eisessig mit 250 ccm Wasser versetzt. Es fielen 1.54 g 3.4-Dimethoxy-cumarin als flockige Kristallmasse aus. Aus Methanol und dann aus Petroläther umkristallisiert 1.1 g farblose Nadelchen vom Schmp.  $80^\circ$ . Unlöslich in 25-proz. Salzsäure, im Gegensatz zum isomeren XI.



Versuche, durch Kochen mit Salzsäure verschiedener Konzentration, 90-proz. Schwefelsäure oder azeotroper Jodwasserstoffsäure zu Cumarindiol zu verseifen, führten zu braun-gelben Ölen von Salicylester-Geruch.

3-Oxy-4-methoxy-cumarin (XII). a): 0.1 g 3.4-Dimethoxy-cumarin (X) wurden mit etwas Methanol befeuchtet und mit 2 ccm konz. Salzsäure vorsichtig bis eben zur Lösung erwärmt, dann mit Eis gekühlt, der ausgeschiedene Kristallbrei mit Wasser gewaschen und einmal aus Eisessig, dann aus wäbr. Methanol kristallisiert: 0.06 g lange, farblose Nadelchen vom Schmp.  $114^\circ$ . Die  $n_{1000}$ -Lösung in Alkohol gibt mit einer Spur Eisen(III)-chlorid eine schön blaue Färbung, die längere Zeit bestehen bleibt.

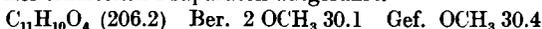


b): Eine Lösung von 0.25 g Natrium in 5 ccm absol. Methanol wurde mit einer Lösung von 1.3 g 3-Brom-4-oxy-cumarin (VII) in 2 ccm Methanol 11 Stdn. unter Rückfluß gekocht, wobei sich allmählich das schwer lösliche Natriumsalz von XII (0.8 g) ausschied. Dieses wurde in etwas warmem Wasser gelöst und mit  $2n$   $HNO_3$  das freie Oxy-methoxy-cumarin ausgefällt; aus wäbr. Methanol Schmp. und Misch-Schmp. mit dem unter a) erhaltenen Präparat  $114^\circ$ . Auch die Eisen(III)-chlorid-Reaktion war bei beiden Präparaten die gleiche.

Eine Probe wurde mit äther. Diazomethan umgesetzt; nach dem Eindampfen wurde ein Rückstand vom Schmp.  $75-80^\circ$  erhalten; Schmp. aus Petroläther und Misch-Schmp. mit X  $79-80^\circ$ . Es war also ausschließlich 3.4-Dimethoxy-cumarin (X) entstanden.

Versuche, das Brom in VII und VIII mittels Lauge unter verschiedenen Bedingungen durch die Oxygruppe zu ersetzen, führten zu tiefgefärbten Zersetzungsprodukten.

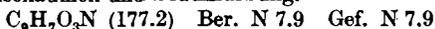
2.3-Dimethoxy-chromon (XI): Eine Lösung von 0.04 g Natrium in 5 ccm absol. Methanol wurde mit 0.45 g 3-Brom-2-methoxy-chromon (IX) 11 Stdn. unter Rückfluß gekocht, dann das Methanol i. Vak. verdampft und der Rückstand mit Wasser verrieben, wobei ein Teil sich löste; die abdekantierte Lösung gab bei Ansäuern 0.1 g VII. Der in Wasser nicht gelöste ölige Rückstand kristallisierte bei Verreiben mit Methanol und Petroläther teilweise. Die Kristalle wurden auf Ton gepreßt und mehrmals aus Petroläther umkristallisiert. Ausb. 0.1 g 2.3-Dimethoxy-chromon (XI) vom Schmp. und Misch-Schmp. mit einem, wie unten beschrieben, aus Cumarindiol erhaltenen Präparat  $85^\circ$ , Misch-Schmp. mit X dagegen  $50^\circ$ . Die Analyse und die folgenden Versuche wurden mit aus Cumarindiol erhaltenen Präparaten ausgeführt.



Der Stoff löst sich nach Befeuchten mit Alkohol glatt in 20–25-proz. Salzsäure, bei Wasserzusatz tritt Hydrolyse ein. In konz. Salzsäure bildet sich ein schwerlösliches Hydrochlorid. Kochen mit konz. Salzsäure führte (im Gegensatz zur Thiareihe) nicht zu partieller Verseifung; Erhitzen mit 90-proz. Schwefelsäure ergab direkt Cumarindiol, das auf Wasserzusatz auskristallisierte.

4-Oxy-3-amino-cumarin (XV): 3-Isonitroso-2.4-dioxy-chromon wurde aus Oxycumarin und Nitrit nach Anschütz<sup>9)</sup> dargestellt; Zersp.  $169^\circ$  (Anschütz  $149^\circ$ ). In eine kaltgesätt. Lösung von 29 g Zinn(II)-chlorid in etwa 25 ccm konz. Salzsäure wurden unter Kühlung und Umschütteln 7.9 g der Isonitrosoverbindung langsam und unter Vermeidung einer stärkeren Erwärmung eingetragen. Nach Beendigung der Umsetzung und Zusatz des gleichen Vol. konz. Salzsäure kristallisierten nach  $1\frac{1}{2}$  stdtg. Stehen bei  $-20^\circ$  13 g Chlorostannat aus. Dieses wurde in wäbr. Suspension durch Einleiten von Schwefelwasserstoff zerlegt, wobei sich das Amin zusammen mit dem Zinnsulfid abschied;

es gelang nicht, einen Säuregrad der Lösung zu finden, der einerseits eine vollständige Fällung des Zinns zuließ, andererseits das Amin gelöst hielt. Aus dem bräungelben Niederschlag wurde durch wiederholtes Auskochen mit Alkohol das Oxy-amino-cumarin herausgelöst, die vereinigten Alkoholauszüge wurden etwas eingeengt und dann gekühlt. Es schieden sich 5 g 4-Oxy-3-amino-cumarin als farblose filzige Kristallmasse aus; Schmp. 225° unter Aufschäumen und Braunfärbung.



Der qualitative Nachweis des Stickstoffs als Berlinerblau versagte.

Die alkohol. Lösung gibt mit Eisen(III)-chlorid eine rötliche Färbung. Mit Diazo-methan wurden keine kristallisierten Produkte erhalten.

Acetyl-Derivat siehe S. 328.

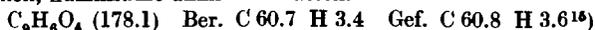
Diazoanhydrid (XVI): 1.5 g 4-Oxy-3-amino-cumarin wurden in 75 ccm 10-proz. Salzsäure unter Zusatz von 30–35 ccm Wasser gelöst. Bei langsamem Zutropfen einer Lösung von 1.2 g Natriumnitrit in 45 ccm Wasser unter starker Kühlung schieden sich 1.15 g Diazoanhydrid aus; aus Alkohol schwach gelbliche Kristalle vom Zersp. 160° (nach Huebner u. Link 156–158°). Konz. Salzsäure greift die Verbindung nicht an.



Cumarindiol (3.4-Dioxy-cumarin) (V): 0.3 g Diazoanhydrid XVI wurden in einem Probierglase mit 1 ccm 90-proz. Schwefelsäure (genauer Prozentgehalt ist wesentlich) vorsichtig erhitzt, bis alles gelöst war. Bei weiterem vorsichtigem Erhitzen auf 150 bis 160° setzte lebhaft Stickstoff-Entwicklung ein; die Reaktion war nach kurzer Zeit beendet. Das braune, zähflüssige Reaktionsprodukt wurde schnell auf 0° abgekühlt und mit 4–5 ccm Eiswasser verrieben; es fielen 0.22 g Cumarindiol als hellgelber sandiger Niederschlag. Bei manchen Versuchen war dieses Produkt bereits praktisch rein mit dem Schmp. 235° (Zers.). Oft jedoch, und stets beim Arbeiten in größerem Maßstab, mußte das mit Wasser gewaschene Produkt zunächst in Äther gelöst werden, wobei dunkelbraune, amorphe Zersetzungsprodukte ungelöst blieben. Der Verdampfungsrückstand der äther. Lösung wurde dann mehrmals aus Eisessig umkristallisiert, wobei schließlich fast farblose, glänzende Kristalle erhalten wurden; diese enthielten jedoch Kristall-Eisessig, der beim Stehen im Exsiccator abgegeben wurde, wobei die Kristalle zu einem matten Pulver zerfielen. Aus wäbr. Alkohol gelang die Kristallisation meist weniger gut. Gosh<sup>3)</sup> gibt für seine Präparate von Dioxycumarin den Zersp. 226–228° an; unsere Präparate fangen bei dieser Temperatur an, sich dunkel zu färben, schmelzen aber bei nicht zu langsamem Erhitzen erst bei 235° scharf zu einer schwarzen Flüssigkeit<sup>2)</sup>.

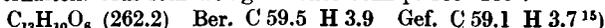
In sehr verd. alkohol. Lösung gibt Cumarindiol mit wenig Eisen(III)-chlorid eine tiefblaue Färbung, die aber mehr oder weniger schnell verschwindet<sup>1)</sup>. In wäbr. Lösung erfolgt die Reduktion des Eisens so schnell, daß die blaue Färbung kaum beobachtbar ist. Wird die alkohol. Lösung mit einem Tropfen Ammoniak-Lösung oder verd. Lauge und dann mit Eisen(III)-chlorid versetzt, so entsteht ein tiefvioletter Niederschlag, der z.Tl. kolloidal gelöst bleibt; diese Farbe verschwindet nicht.

Cumarindiol ist fast so oxydierbar wie Ascorbinsäure und wie diese mit Jod und Tillmans Reagens titrierbar<sup>1)</sup>. Die Oxydation wird durch Metallsuren katalysiert, daher ist bei der Darstellung und Isolierung des Cumarindiols mit Glasspateln zu arbeiten. Berührung der noch eisessigfeuchten Kristalle mit einem Nickelspatel bewirkt sofortige Oxydation zu braunen, huminsäure-ähnlichen Massen.



Aus Cumarindiol in Alkohol wurde mit Phenylhydrazin lediglich das Phenylhydrazin-Salz vom Schmp. 156° erhalten, das mit Säure Cumarindiol zurückliefert.

Das Diacetyl-Derivat des Cumarindiols (wahrscheinlich Cumarin-Form) wurde aus Cumarindiol durch ganz kurzes Aufkochen mit Essigsäureanhydrid, Abkühlen und Wasserzusatz erhalten. Aus sehr wenig Alkohol Schmp. 138–139°.



3-Oxy-2-methoxy-chromon (XIII): 0.3 g Cumarindiol, in etwas Äther suspendiert, wurden tropfenweise mit äther. Diazomethan versetzt, bis alles unter lebhafter

<sup>15)</sup> Diese Analysen wurden 1948 im Chem. Institut der Universität Zürich ausgeführt, wofür Hrn. Prof. P. Karrer auch an dieser Stelle herzlich gedankt sei.

Stickstoff-Entwicklung gelöst war. Nach Verdampfen des Äthers wurde der Rückstand aus Benzol kristallisiert; Ausb. 0.2 g 2-Methoxy-chromonol vom Schmp. 150°. Die sehr verd. alkohol. Lösung wird von Eisen(III)-chlorid intensiv grünblau gefärbt, die Farbe verschwindet nicht. Löslich in 2*n* NaOH mit der für Chromonole charakteristischen gelben Farbe.



Eine Probe wurde mit äther. Diazomethan-Lösung umgesetzt und die Lösung eingedampft; der Rückstand schmolz roh bei 80°, nach Kristallisieren aus Petroläther bei 85°, in Mischung mit 2.3-Dimethoxy-chromon (XI) ebenso.

0.5 g Cumarindiol wurden in äther. Suspension langsam mit äther. Diazomethan-Lösung versetzt, bis alles gelöst war; der Verdampfungsrückstand wurde mit Benzol verrieben. Ungelöst blieben 0.2 g XIII vom Schmp. 150°. Die benzolische Lösung wurde eingedampft, der Rückstand mit etwas 2*n* NaOH verrieben; ungelöst blieben 0.13 g XI vom Schmp. 85°, aus der Lauge fiel beim Ansäuern noch etwas XIII vom Schmp. 150°. 3.4-Dimethoxy-cumarin (X) wurde nicht gefunden.

0.5 g Cumarindiol wurden in kleinen Anteilen in eine konz. äther. Diazomethan-Lösung eingetragen, wobei unter heftiger Stickstoff-Entwicklung alles in Lösung ging. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels verblieben 0.5 g Rückstand vom Schmp. 85°, also nur 2.3-Dimethoxy-chromon (XI). Dieses Produkt ging bei Erwärmen mit konz. Salzsäure in Lösung, in der Kälte schied sich das schwerlösliche Hydrochlorid von XI ab, das beim Stehen im Vakuum-Exsiccator seinen Chlorwasserstoff wieder abgab; das so erhaltene Produkt gab in verd. alkohol. Lösung keine Färbung mit Eisen(III)-chlorid. Hätten die 0.5 g Rückstand auch nur eine Spur X enthalten, so wäre dieses bei der Behandlung mit konz. Salzsäure in ungelöstes 3-Oxy-4-methoxy-cumarin (XII) verwandelt worden, und dieses hätte sich durch seine intensive Eisen(III)-Reaktion verraten. Also auch bei dieser Arbeitsweise, welche an sich eine Reaktion der Cumarin-Form V begünstigen sollte, hatte das Cumarindiol nur in der Chromon-Form VI reagiert.

4-Oxy-3-methoxy-cumarin (XIV): 0.3 g Cumarindiol wurden in überschüss. 5-proz. Natronlauge gelöst und unter kräftigem Schütteln mit überschüss. Dimethylsulfat umgesetzt. Nach Ansäuern kristallisierten 0.13 g 4-Oxy-3-methoxy-cumarin vom Schmp. 161° aus. Aus Wasser schied sich die Verbindung ohne Kristallwasser und mit dem gleichen Schmelzpunkt aus. Sie gab in Alkohol mit Eisen(III)-chlorid keine Farbreaktion.



Im Gegensatz zu 3.4-Dimethoxy-cumarin (X) blieb XIV bei 3stdg. Kochen mit konz. Salzsäure zum größten Teil unverändert, daneben erfolgte Spaltung zu öligen Produkten. Erhitzen mit 90-proz. Schwefelsäure ergab Cumarindiol vom Schmp. und Misch-Schmp. 235° (Zers.).

0.2 g XIV wurden mit äther. Diazomethan-Lösung umgesetzt, wobei langsam Lösung erfolgte. Nach Verdampfen des Äthers wurde der Rückstand in siedendem Petroläther aufgenommen und ergab 0.2 g 2.3-Dimethoxy-chromon (XI) vom Schmp. und Misch-Schmp. 85°. Behandeln des Rückstandes mit warmer konz. Salzsäure ergab kein Produkt, das in Alkohol mit Eisen(III)-chlorid die blaue Farbreaktion von 3-Oxy-4-methoxy-cumarin (XII) gab, also war kein 3.4-Dimethoxy-cumarin (X) entstanden.

4-Oxy-3-acetamino-cumarin (XVII) entsteht aus 4-Oxy-3-amino-cumarin (XV) durch kurzes Erwärmen mit wenig Essigsäureanhydrid bis eben zur Lösung; aus Alkohol seidige Nadeln vom Schmp. 228–230° (nach Huebner u. Link<sup>9</sup>) 222–224°).

Cumarino-(3.4)-methyl-oxazol (XVIII): 2 g 4-Oxy-3-amino-cumarin (XV) wurden mit 10 ccm Essigsäureanhydrid 3 Min. gekocht, nach Erkalten das überschüss. Essigsäureanhydrid durch Schütteln mit Wasser beseitigt und der Niederschlag aus Alkohol kristallisiert; Schmp. 180°. Unlöslich in 25-proz. Salzsäure; daraus folgt, daß dem Stoff die Cumarino-oxazol-Formel XVIII und nicht die isomere Chromono-oxazol-Formel zukommt.



Bei Erwärmen mit 2*n* NaOH ging der Stoff in Lösung, nach Abkühlen und Ansäuern trat quantitative Ausscheidung von 4-Oxy-3-acetamino-cumarin (XVII) ein.

4-Methoxy-3-acetamino-cumarin: Eine Suspension von 2.4 g XVII in wenig absol. Äther wurde tropfenweise mit absol. äther. Diazomethan-Lösung behandelt; da sowohl der Ausgangsstoff wie das Methylierungsprodukt in Äther praktisch unlöslich sind, wurde keine Lösung erhalten und nach Beendigung der Stickstoff-Entwicklung noch 1 Stde. mit etwas überschüss. Diazomethan stehengelassen. Der lockere Kristallbrei mit der Lösung wurde auf das Saugfilter abgossen, wobei an den Wänden des Gefäßes 0.03 g Kristalle haften blieben (s. u.). Der Niederschlag schmolz roh bei 130–150°, gab aber den für ein Monomethyl-Derivat von XVII berechneten Methoxyl-Wert. Er wurde dreimal mit 25-proz. Salzsäure ausgezogen; ungelöst blieben 1.7 g 4-Methoxy-3-acetamino-cumarin vom Schmp. 170° (aus Alkohol).

$C_{12}H_{11}O_4N$  (233.2) Ber. N 6.0  $OCH_3$  13.3 Gef. N 6.2  $OCH_3$  13.2

Die salzsauren Auszüge gaben mit konz. Natriumcarbonat-Lösung nicht das ursprünglich gelöste isomere Methoxy-acetamino-chromon, sondern infolge von dessen Verseifung 0.5 g 4-Oxy-3-acetamino-cumarin (XVII) vom Schmp. und Misch-Schmp. 228°.

2-Methoxy-3-acetamino-chromon: Die bei obigen Versuchen isolierten 0.03 g Methylierungsprodukt schmolzen bei 135° und waren in 25-proz. Salzsäure restlos löslich, stellten also das gleichzeitig entstandene Chromon-Derivat dar.

$C_{12}H_{11}O_4N$  (233.2) Ber.  $OCH_3$  13.3 Gef.  $OCH_3$  13.5

Die Lösung in 25-proz. Salzsäure gab mit Natriumcarbonat ein Gemisch von 4-Oxy-3-acetamino-cumarin (XVII) und Cumarino-(3.4)-methyl-oxazol (XVIII) infolge Verseifung und Anhydrierung. Bei dem obigen Methylierungsversuch von XVII entstanden also aus 2.4 g XVII 1.7 g Cumarin- und 0.53 g Chromon-Derivat.

Als dagegen XVII in überschüss. gekühlte absol. Diazomethan-Lösung eingetragen und das alsbald entstehende Methylierungsprodukt mit 25-proz. Salzsäure dreimal ausgezogen wurde, blieb wiederum 4-Methoxy-3-acetamino-cumarin zurück; die salzsauren Auszüge schieden dagegen nur eine unwägbare kleine Menge von XVII aus; also entstand bei dieser Arbeitsweise praktisch kein Chromon-Derivat. Hier zeigt sich die in der nachfolgenden Abhandlung<sup>1)</sup> erörterte „reaktionskinetische Abhängigkeit“ deutlicher als bei I und VII, wo die Verseifungs- und Lösungsverluste eine genaue Verfolgung erschweren.

## 46. Fritz Arndt, Lotte Loewe und Ertugrul Ayça: Thiacumarindiol und seine Derivate

[Aus dem Institut für Allgemeine Chemie der Universität Istanbul]

(Eingegangen am 27. November 1950)

3.4-Dioxy-1-thia-cumarin reagiert mit Diazomethan überwiegend als solches und nur zu einem kleinen Anteil als Thiachromondiol. Die „reaktionskinetische Abhängigkeit“ von der Diazomethan-Konzentration ist hier sehr deutlich.

Thiacumarindiol, d. h. 3.4-Dioxy-thiacumarin (I, R = H) sowie sein 6-Methyl-Derivat (I, R =  $CH_3$ ) wurden vor längerer Zeit von F. Arndt und B. Eistert<sup>1)</sup> beschrieben; sie gehören zu den am frühesten bekannt gewordenen Endiolen. Näher untersucht wurde damals nur das 6-Methyl-Derivat (I, R =  $CH_3$ ); dieses zeigt die in der vorstehenden Arbeit<sup>2)</sup> behandelte Cumarin-Chromon-Tautomerie, d. h. es reagiert mit Diazomethan überwiegend als Thiachromondiol (III, OH statt  $OCH_3$ ), daneben als Thiacumarindiol (I). Da die erstgenannte Reaktionsweise durch langsamen Zutritt von Diazomethan, die zweite durch

<sup>1)</sup> B. 62, 36 [1929].

<sup>2)</sup> B. 84, 319 [1951].