

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)

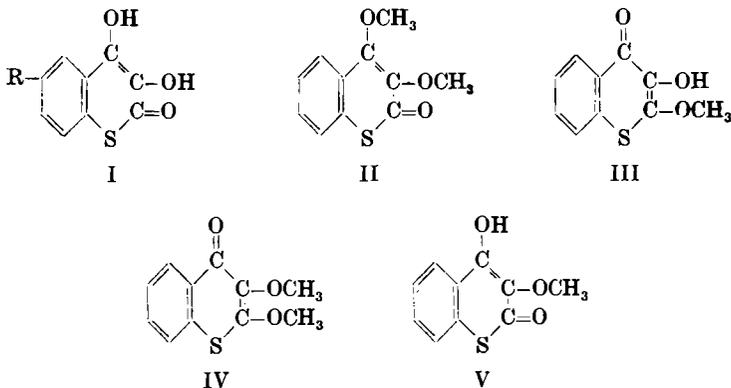
3.4-Dioxy-1-thia-cumarin reagiert mit Diazomethan überwiegend als solches und nur zu einem kleinen Anteil als Thiachromondiol. Die „reaktionskinetische Abhängigkeit“ von der Diazomethan-Konzentration ist hier sehr deutlich.

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].

Eintragen der festen Substanz in überschüssige Diazomethan-Lösung begünstigt wird, so folgt, daß der festen Substanz die Cumarin-Formel I ( $R = CH_3$ ) zukommt, während sie in Lösung zu einem kleinen Bruchteil in die Chromon-Form übergeht. Diese Befunde bilden das erste, allerdings erst später als solches erkannte<sup>3)</sup> Beispiel für die auch in der vorstehenden Abhandlung für 4-Oxy-cumarin und seine Derivate dargetane „reaktionskinetische Abhängigkeit“<sup>4)</sup>: wenn von mehreren tautomeren Formen einer Substanz jede mit Diazomethan ihr eigenes Methyl-Derivat liefert, so entspricht die feste Substanz derjenigen Form, deren Methyl-Derivat bei der zweiten Arbeitsweise, d. h. beim Eintragen der festen Substanz in überschüssiges Diazomethan, in größerer Menge entsteht als bei der erstgenannten.



Da das schwefelfreie Cumarindiol mit Diazomethan unter allen Versuchsbedingungen ausschließlich nach der Chromon-Formel reagiert<sup>2)</sup>, so wurde vermutet, daß das abweichende Verhalten des 6-Methyl-thiacumarindiols (I,  $R = CH_3$ ) an der 6-ständigen Methylgruppe liegen könne. Versuche mit dem einfachen Thiacumarindiol (I,  $R = H$ ) ergaben aber das Gegenteil: unter den Produkten der Reaktion mit Diazomethan überwiegt hier das (neutrale) 3,4-Dimethoxy-thiacumarin (II), während sich das (saure) 3-Oxy-2-methoxy-thiachromon (III) und das daraus mit weiterem Diazomethan ausschließlich entstehende (basische) 2,3-Dimethoxy-thiachromon (IV) nur in geringerer Menge bilden als in der 6-Methyl-Reihe, und zwar auch hier vorzugsweise bei langsamem Zutritt von Diazomethan. III gibt in verd. alkoholischer Lösung mit Eisen(III)-chlorid die gleiche tiefgrüne Farbe wie das Diol. IV läßt sich mit konz. Salzsäure leicht zu 4-Oxy-3-methoxy-thiacumarin (V) verseifen, welches auch aus dem Diol mit Dimethylsulfat entsteht und keine Färbung mit Eisen(III)-chlorid gibt; all dies entspricht den Verhältnissen in der 6-Methyl-Reihe.

<sup>3)</sup> F. Arndt u. B. Eistert, B. **68**, 1572 [1935].

<sup>4)</sup> Erste Beispiele: F. Arndt u. G. Martius, A. **499**, 274 [1932]; F. Arndt u. H. Scholz, A. **510**, 63 [1935]; Zusammenstellungen: Rev. Fac. Sc. Istanbul, Nouvelle Série I [1936]; ebenda A. **13**, 106 [1949]; ferner Angew. Chem. **61**, 397 [1949]; Lütffü Engener, Rev. Fac. Sc. Istanbul, A. **15**, 96 [1950].

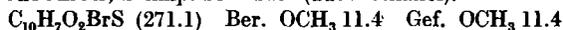
II wird von konz. Salzsäure ebenfalls zu V verseift, im Gegensatz zur schwefelfreien Reihe, wo die 3-ständige Methoxygruppe verseift wird unter Bildung von 3-Oxy-4-methoxy-cumarin; die diesem entsprechende Thiaverbindung wurde nicht erhalten. V läßt sich mit 90-proz. Schwefelsäure zum Diol verseifen. Mit Diazomethan bildet V, ebenso wie I ( $R = H$ ), stets überwiegend II, aber auch hier zeigt sich die „reaktionskinetische Abhängigkeit“ deutlich: bei langsamem Zutritt von Diazomethan bildet sich mehr IV als beim Eintragen von V in Diazomethan-Lösung.

Die Konstitution aller dieser Derivate wurde durch Methoxyl-Bestimmungen sichergestellt, die seinerzeit in der 6-Methyl-Reihe nicht ausgeführt worden waren. Die Endiol-Reaktionen des Diols sind in der nachstehenden Abhandlung<sup>5)</sup> geschildert.

### Beschreibung der Versuche

Die als Ausgangsmaterial erforderliche  $\beta$ -Phenylmercapto-propionsäure wurde über ihr Nitril dargestellt: Ein Gemisch äquiv. Mengen von Thiophenol und Acrylnitril wurde mit wenigen Tropfen 2*n* NaOH versetzt, wobei sich die Vereinigung beider unter starker Erwärmung vollzog. Nach Aufnehmen in Äther, Trocknen mit Natriumsulfat und Verjagen des Äthers wurde Phenylmercapto-propionitril vom Sdp.<sub>23</sub> 183–184° erhalten (nach Amer. Pat. 2413917<sup>6)</sup>: Sdp.<sub>5</sub> 148–153°). Dieses Nitril wurde mit der 4fachen Menge konz. Salzsäure 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht; nach Abkühlen kristallisierte  $\beta$ -Phenylmercapto-propionsäure vom Schmp. 59° aus. Diese wurde, wie früher<sup>7)</sup> beschrieben, in Thiachromanon und Thiachromonol übergeführt.

Es wurde versucht, von Thiachromonol über das 2-Brom-Derivat<sup>8)</sup> zum Diol zu gelangen. Das 2-Brom-thiachromonol gab mit Diazomethan quantitativ 2-Brom-3-methoxy-thiachromon; Schmp. 142–143° (aus Methanol).



Dieses lieferte aber bei 11stdg. Kochen in Methanol mit Natriummethylat kein 2,3-Dimethoxy-thiachromon (IV). Daraufhin wurde Thiacumarindiol, wie früher<sup>9)</sup> beschrieben, über 2,2-Dichlor-3,4-dioxo-thiachroman dargestellt. Vom Thianaphthencbinon wurde durch Kristallisieren aus Benzol und nochmals aus Toluol getrennt; Schmp. 210° (Zers.). Die sehr verd. alkohol. Lösung gibt mit Eisen(III)-chlorid eine tiefgrüne Färbung, die nur langsam verschwindet; hierüber und über das Verhalten gegen Jod und Tillmans-Reagens siehe die nachfolgende Abhandlung<sup>5)</sup>.

Thiacumarindiol (I) und Diazomethan lieferten in lebhafter Reaktion die Methyl-Derivate II, III und IV. Wurde nur soviel äther. Diazomethan-Lösung zugegeben, wie sofort reagierte, die jeweils entstandene Lösung abdekantiert und das noch ungelöste Diol weiter schrittweise mit Diazomethan-Lösung behandelt, so entstanden im wesentlichen II und III, andernfalls II und IV infolge Weiterreagierens von III. Mehrfaches Ausziehen der gesamten erhaltenen Lösung mit 2*n* NaOH und Ansäuern des Auszuges lieferte III; durch Ausziehen der verbliebenen äther. Lösung mit 4*n* HCl und Versetzen des Auszuges mit festem Natriumcarbonat wurde das basische 2,3-Dimethoxy-thiachromon (IV) isoliert; die dann verbleibende äther. Lösung wurde getrocknet und verdampft. Der zuerst ölige Rückstand erstarrte zu einem Produkt, das durch Polymethylene verunreinigt war. Durch wiederholtes Auskochen mit Petroläther wurde das 3,4-Dimethoxy-thiacumarin (II) herausgelöst und bei Kühlen auf –20° rein erhalten. Aus je 0,3 g Thiacumarindiol wurden erhalten:

Bei schrittweisem Zusatz von Diazomethan-Lösung unter Vermeidung eines Überschusses: 0,078 g III, 0,003 g IV und 0,14 g II, also Chromon-Derivate insgesamt 0,08 g.

<sup>5)</sup> B. 84, 333 [1951].

<sup>6)</sup> 7. Jan. 1947.

<sup>7)</sup> B. 56, 1276 [1923].

<sup>8)</sup> B. 58, 1276 [1925].

<sup>9)</sup> B. 62, 36 usw. [1929].

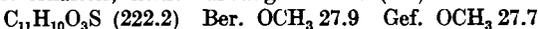
Bei langsamem Zusatz von überschüss. Diazomethan-Lösung ohne Abdekantieren, und Stehen über Nacht entstanden: 0.071 g IV und 0.183 g II, also Chromon-Derivate insgesamt 0.071 g.

Bei Eintragen des Diols in konz. äther. Diazomethan-Lösung: 0.03 g IV und 0.178 g II, also Chromon-Derivate insgesamt nur 0.03 g.

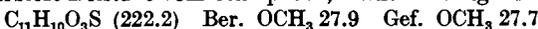
3-Oxy-2-methoxy-thiachromon (III): Aus Methanol farblose Kristalle vom Schmp. 157°. Die sehr verd. alkohol. Lösung gibt mit Eisen(III)-chlorid dieselbe tiefgrüne Färbung wie das Diol; diese Farbe verschwindet beim Stehen nicht. Löslich in sehr verd. Lauge mit gelber Farbe.



2.3-Dimethoxy-thiachromon (IV) wird, wie oben beschrieben, erhalten, scheidet sich aus seiner Lösung in Salzsäure bei Zusatz von Natriumcarbonat kristallin aus; aus Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. 127–128°. Es wurde auch aus III mit Diazomethan quantitativ erhalten; keine Färbung mit Eisen(III)-chlorid.



3.4-Dimethoxy-thiacumarin (II): Die Darstellung erfolgt wie oben beschrieben; aus Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. 57°; keine Färbung mit Eisen(III)-chlorid.



4-Oxy-3-methoxy-thiacumarin (V): 0.2 g I wurden in überschüss. 2*n* NaOH gelöst und mit überschüss. Dimethylsulfat kräftig geschüttelt. Bei Ansäuern mit 4*n* HCl fand Ausscheidung von 0.07 g V statt; aus wäbr. Methanol Kristalle vom Schmp. 152°, die (im Gegensatz zu dem 6-Methyl-Derivat) kein Kristallwasser enthalten. In Alkohol mit Eisen(III)-chlorid tritt keine augenfällige Färbung auf.

Eine Probe von IV löste sich in konz. Salzsäure bei Erwärmen. Nach kurzer Zeit trat Trübung der Lösung ein und nach dem Abkühlen kristallisierte V aus; aus wäbr. Methanol Schmp. und Misch-Schmp. 152°.

Eine Probe von II wurde mit konz. Salzsäure 3 Stdn. gekocht, wobei mehrmals die entstandene Lösung abdekantiert und der ölige Rückstand mit weiterer Salzsäure gekocht wurde. Die vereinigten Lösungen ergaben in der Kälte fast quantitativ das 4-Oxy-3-methoxy-thiacumarin (V); Schmp. und Misch-Schmp. 152°.



Nach 4stdg. Kochen von V mit konz. Salzsäure wurde die Hälfte unverändert zurück-erhalten, der Rest bildete ein braunes Öl. In 90-proz. Schwefelsäure löste sich V schon in der Kälte hellgrün, nach kurzem Erhitzen, Abkühlen und Wasserzusatz schied sich Thiacumarindiol (I) vom Schmp. und Misch-Schmp. 210° (Zers.) aus.

Umsetzungen von 4-Oxy-3-methoxy-thiacumarin (V) mit Diazomethan: Je 0.15 g V wurden mit überschüss. äther. Diazomethan-Lösung umgesetzt, wobei unter heftiger Stickstoff-Entwicklung Lösung erfolgte; nach 1 Stde. wurde dieser Lösung mit 4*n* HCl das 2.3-Dimethoxy-thiachromon (IV) entzogen und dann nach dem Trocknen das 3.4-Dimethoxy-thiacumarin (II), wie oben beschrieben, isoliert.

a): Nach langsamem Zusatz der äther. Diazomethan-Lösung zu der Suspension von V in Äther und 1 Stde. Stehenlassen mit einem Überschuß von Diazomethan wurden erhalten: 0.0098 g IV vom Schmp. und Misch-Schmp. 127° und 0.0879 g II vom Schmp. und Misch-Schmp. 57°.

b): Nach Eintragen von V in überschüss. äther. Diazomethan-Lösung und 1 Stde. Stehenlassen wurden erhalten: 0.0038 g IV und 0.0998 g II.

Also auch hier war Cumarin-Chromon-Tautomerie und die reaktionskinetische Abhängigkeit von der Diazomethan-Konzentration zu beobachten.