

Eine neue Synthese des Cumarins

von

Hans Meyer, Robert Beer und Grete Lasch.

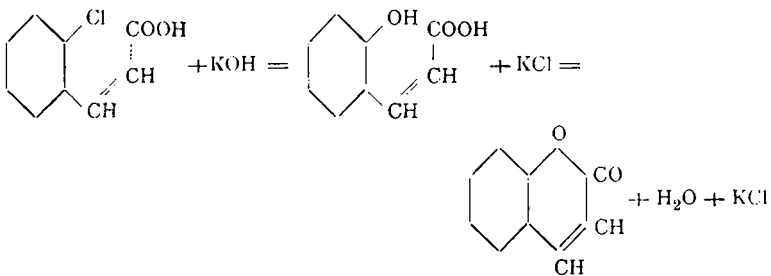
Aus dem chemischen Laboratorium der k. k. Deutschen Universität in Prag.

(Mit 1 Textfigur.)

(Vorgelegt in der Sitzung am 24. April 1913.)

Wie gleichzeitig mitgeteilt wird,¹ läßt sich das Halogen der Orthochlorzimtsäure bei Gegenwart von Kupfer leicht durch Ammoniak ersetzen und man gelangt dadurch zu einer bequemen Darstellungsweise des Carbostyrils.

Es lag nahe, analoge Versuche statt mit Ammoniak mit Ätzalkalien oder alkalischen Erden zu machen, weil es möglich schien, daß man auf diese Weise nach der Gleichung



zum Cumarin gelangen könne.

Tatsächlich kann man denn auch, wie wir gefunden haben, die Bildung von Spuren von Cumarin beim Erhitzen von Chlorzimtsäure mit wässriger Lauge, zumal mit Barytlauge, unter Druck konstatieren; aber die Temperatur, bei der das Halogen

¹ Hans Meyer und R. Beer, Monatshefte für Chemie, 34 (1913).

substituiert wird, fällt mit der Zersetzungstemperatur der Chlorzimtsäure zusammen, so daß es aussichtslos erscheint, eine Darstellungsweise des Cumarins auf diesem Wege erreichen zu wollen.

Es wurde daher, und zwar mit Erfolg, versucht, die Stabilität der als Ausgangsmaterial dienenden Säure durch Absättigung ihrer Doppelbindung zu erhöhen. Wenn man also an Stelle der Chlorzimtsäure die Chlorhydrozimtsäure mit Alkalien unter Druck erhitzt, so gelangt man, auch ohne Zusatz von Katalysatoren, die sich für die Carbostyrylsynthese als unerlässlich erwiesen hatten, zur Melilotsäure, die das Hydrat des Dihydrocumarins bildet.

Vom Dihydrocumarin hofften wir auf dem von Hochstetter¹ angegebenen Wege — durch Erhitzen der Substanz mit Brom auf 170° — zum Cumarin zu gelangen; es hat sich aber, wie in der gleichzeitig erscheinenden Mitteilung von G. Lasch ausgeführt wird, gezeigt, daß bei dieser Temperatur das Brom, sowie bei gewöhnlicher Temperatur, zunächst in den Kern geht, und daß erst das so entstandene Brommelilotsäureanhydrid unter intermediärer Bildung eines Dibromderivates in Bromcumarin zerfällt, während die Bildung von unsubstituiertem Cumarin unter den von Hochstetter angegebenen Bedingungen nicht statthat.

Dagegen gelingt diese Cumarinbildung sehr leicht, wenn man eine um 100 höhere Temperatur wählt, also das Brom auf das siedende Hydrocumarin einwirken läßt. Unter diesen Umständen läßt sich auch, wie wir gefunden haben, das Brom durch eine Reihe anderer Dehydrierungsmittel, so durch Chlor, durch Schwefel, durch Sauerstoff, ersetzen.

Experimenteller Teil.

1. Darstellung der Orthochlorzimtsäure.

Zur Darstellung der Chlorzimtsäure kann man, wie wir angegeben haben, vom Orthochlorbenzaldehyd ausgehen. Ökonomischer dürfte es aber sein, an Stelle des Aldehyds das

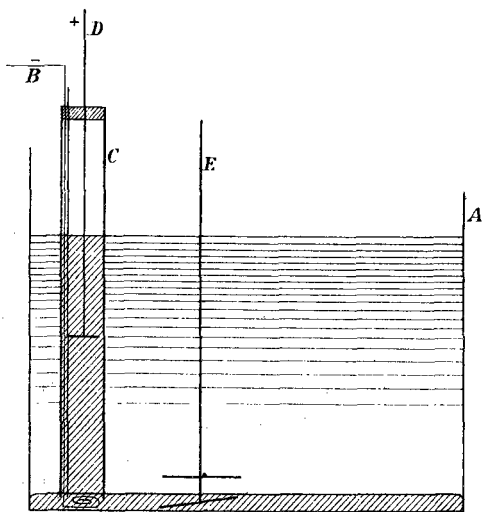
¹ Ann. 226, 355 (1884).

Orthochlorbenzalchlorid zu wählen, das man in Anlehnung an das D. R. P. 17467 mit Kaliumacetat folgendermaßen zur Reaktion bringt.

1 Mol Orthochlorbenzalchlorid, 1·8 Mol Eisessig und 5 Mol Kaliumacetat wurden im Ölbad 40 Stunden lang auf 210 bis 220° (Ölbadtemperatur) erhitzt und dann das nicht angegriffene Benzalchlorid mit der Essigsäure durch Wasserdampf abgetrieben. Die zurückbleibende Chlorzimtsäure wird in der beschriebenen Weise gereinigt.

2. Darstellung der Orthochlorphenylpropionsäure (Chlorhydrozimtsäure).

Bequemer als mittels Natriumamalgam kann man die Reduktion der Chlorzimtsäure auf elektrolytischem Wege ausführen. Der hierzu dienende Apparat und die Art der Ausführung dürften sich auch für andere Zwecke empfehlen.



In einen breiten, dickwandigen Glaszylinder *A* wird eine 3 cm hohe Quecksilberschicht gebracht, in die nahe am Rande des Gefäßes ein Lampenzylinder 1 cm tief eintaucht. In den Zylinder *C* wird 25 prozentige Natronlauge gefüllt. Als positive Elektrode dient ein dicker Nickeldraht *D*, der an seinem unteren

Ende eine Nickelscheibe trägt; die negative Elektrode *B* wird durch ein Glasrohr isoliert bis nahe an den Boden des Gefäßes *A* geführt und besteht aus einem 2 mm dicken, unten spiralförmig gewundenen Eisendrahte.

In das Gefäß *A* werden 60 g Chlorzimsäure, gelöst in 120 cm³ Natronlauge von 25 % und 1200 cm³ Wasser, gebracht. Der Rührer *E*, welcher zwei fixe, senkrecht zueinander stehende Glasflügel trägt, taucht mit dem einen Flügel vollkommen unter das Quecksilber, während der andere die Lösung der Chlorzimsäure durchzumischen bestimmt ist. Man läßt einen Strom von 2 Ampere pro 10 cm² Kathodenoberfläche und von 20·5 Volt hindurchgehen, während der Rührer sich in dauernder, nicht zu langsamer Bewegung befindet. Nachdem sehr wenig mehr als die berechnete Strommenge verbraucht worden ist, beginnt eine lebhaftere Wasserstoffentwicklung an der Kathode, während vorher gar kein molekularer Wasserstoff sichtbar war.

Die in der beschriebenen Weise¹ isolierte Chlorhydrozimsäure schmolz vollständig unter Wasser und war in der Hitze vollkommen löslich. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol war sie vollkommen rein.

Die zur Reduktion von 60 g Chlorzimsäure notwendige Wasserstoffmenge beträgt 0·6624 g. Zu ihrer Bildung wären unter den angegebenen Umständen 8 Stunden und 48 Minuten notwendig gewesen. Die Reduktion war tatsächlich nach 9 Stunden eben beendet. Die Stromausbeute ist also nahezu theoretisch.

3. Über den Ersatz von Halogen durch die Hydroxylgruppe in aromatischen Substanzen.

Bekanntlich ist an den Benzolkern gebundenes Halogen nur sehr schwer durch Hydroxyl ersetzbar. Wenn dieselbe dennoch erzwungen wird, so ist meist als Neben- oder Hauptreaktion eine Umlagerung zu konstatieren.²

¹ G. Lasch, a. a. O.

² Hans Meyer, Analyse u. Konst. Best. org. Verbindungen. 2. Auflage, (1909), p. 422.

So wird aus *p*-Bromphenol ausschließlich Resorcin, aus den beiden anderen Bromphenolen daneben noch Brenzcatechin erhalten.

Salicylsäure entsteht beim Schmelzen von *m*-Brombenzoesäure mit Kali, während andererseits die Kalischmelze der *o*-Chlorbenzoesäure viel *m*-Oxybenzoesäure neben wenig des Orthoderivates liefert.

Diese Umlagerungen werden meist vermieden, wenn man an Stelle der Ätzalkalien die Hydroxyde oder Carbonate des Calciums oder Bariums verwendet.

Es ist einleuchtend, daß hiebei die ortho- (und wahrscheinlich para-) substituierten Derivate leichter reagieren werden, als die nicht (negativierend) substituierten Metaderivate. Unter den verschiedenen Halogenderivaten werden die Chlorderivate am schwersten, die Jodderivate am leichtesten reagieren. Einige von uns in dieser Hinsicht ausgeführte Versuche bestätigen diese Voraussage.

So wurde Metabrombenzoesäure beim achtstündigen Erhitzen mit wässriger Barytlösung im Autoklaven bei 190 bis 200° durchaus nicht angegriffen, während Orthojodbenzoesäure schon bei 170° in der gleichen Zeit alles Halogen in Ionenform abgespalten hatte, Orthobrombenzoesäure unter den gleichen Bedingungen ebenfalls reichliche Mengen von durch Silbernitrat fällbarem Halogen lieferte, Orthochlorbenzoesäure dagegen dieser Behandlung widerstand. In den Fällen, wo Reaktion stattgefunden hatte, wurde Salicylsäure und durch teilweise Zerstörung derselben gebildetes Phenol, aber keine Spur von isomeren Oxybenzoesäuren aufgefunden.

Wir hatten daher allen Grund anzunehmen, daß der Ersatz des Chlors in der Chlorhydrozimtsäure durch Hydroxyl, wenn überhaupt, so am ehesten mittels eines Erdalkalihydroxyds erreichbar sein müsse, zumal, während wir die bezüglichen Versuche anstellten, ein Patent darauf genommen worden ist,¹ halogenierte Phenole oder deren Substitutionsprodukte in die entsprechenden Polyphenole durch Erdalkalischmelze zu

¹ D. R. P. 249939 (1912).

gewinnen. Wie gleichzeitig mitgeteilt wird,¹ ist der Reaktionsverlauf in unserem Falle insofern ein anderer, als nicht durch Barium-, wohl aber durch Alkalihydroxyd die Umsetzung in dem gewünschten Sinne erfolgt.

4. Darstellung von Melilotsäure aus Chlorphenylpropionsäure.

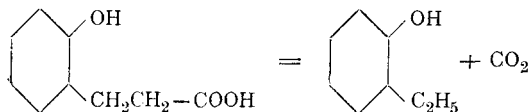
100 g Chlorhydrozimtsäure werden mit 200 g Natriumhydroxyd und 200 cm^3 Wasser 22 Stunden lang auf 245 bis 250° erhitzt.

Nach dem Öffnen des Autoklaven findet sich in dem Nickelbecher, in dem die Reaktion ausgeführt wird, eine bräunliche Flüssigkeit von schwachem Phenolgeruch. Man verdünnt, filtriert von kleinen Mengen Harz und säuert an. Wenn die Reaktion beendet und keine Chlorhydrozimtsäure mehr vorhanden ist, muß dabei eine klare oder höchstens schwach getrübe Lösung entstehen.

Die Titration des in der Flüssigkeit vorhandenen Chlors ergibt dann, daß alles Halogen in Ionenform übergeführt worden ist.

Aus der sauren Lösung läßt sich die Melilotsäure durch oftmaliges Ausschütteln mit Äther isolieren. Ausbeute über 90 %.

Um die Melilotsäure in ihr Anhydrid überzuführen, erhitzt man sie einige Zeit auf den Siedepunkt und destilliert dann, wobei das abgeschiedene Wasser tunlichst abgetrennt wird. Nach nochmaligem Destillieren ist das Anhydrid schon so rein, daß es beim Abkühlen vollständig zu einer bei 20 bis 25° schmelzenden Masse erstarrt. Es enthält aber dann noch immer Spuren von als Nebenprodukt entstandenem Orthoäthylphenol, dessen Bildung nach der Gleichung



¹ G. Lasch, a. a. O.

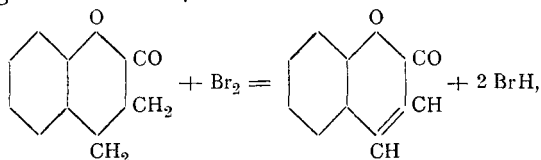
leicht verständlich ist. Will man die letzten Spuren dieser Verunreinigung entfernen, so muß man das Melilotsäureanhydrid unter starkem Abkühlen mit Petroleumpentan verreiben und in der Kälte abpressen. Das nach dieser Reinigung nochmals im Vakuum destillierte Melilotsäureanhydrid bleibt auch längere Zeit, natürlich im geschlossenen Gefäße, dem Lichte ausgesetzt, vollkommen farblos, während sich Spuren noch vorhandenen Phenols durch das Auftreten einer Rosafärbung bemerkbar machen.

5. Überführung des Melilotsäureanhydrids in Cumarin.

Wie schon mitgeteilt, muß zur Dehydrierung des Melilotsäureanhydrids, wenn Brom als wasserstoffabspaltendes Agens verwendet werden soll, eine um 100° höhere Temperatur angewendet werden als die von Hochstetter vorgeschriebene.

Darstellung von Cumarin mittels Bromdampfes.

Die Dehydrierung des Hydrocumarins erfolgt nach der Gleichung



wenn ein langsamer Strom von Bromdampf (1 Mol) über auf 270 bis 300° erhitztes Melilotsäureanhydrid geleitet wird. Die Erscheinungen sind ganz die gleichen wie bei der nach Hochstetter ausgeführten Reaktion, nur daß hier wirklich neben zirka 20% Harz reines, nicht bromiertes Cumarin erhalten wird.

Den Schmelzpunkt des durch Wasserdampfdestillation und durch Umkrystallisieren aus Petroläther gereinigten Cumarins fanden wir bei 71°.

Darstellung von Cumarin mittels Chlors.

In ganz gleicher Weise wie mittels Broms läßt sich auch durch Chlor die Abspaltung von 2 Wasserstoffatomen aus dem Dihydrocumarin ausführen.

Das Chlor wurde aus gewogenen Mengen Permanganat nach der Graebe'schen Methode dargestellt und die letzten Reste desselben aus dem Entwicklungskolben durch einen Luftstrom verdrängt. Die Ausbeute an Cumarin ist hier ebenfalls zwischen 70 bis 80 $\%$.

Darstellung von Cumarin mittels Sauerstoffes.

Auch durch einfaches Kochen von Melilotsäureanhydrid im Sauerstoffstrome während 5 bis 8 Stunden läßt sich Cumarin gewinnen. Die Ausbeute war hier infolge stärkerer Harzbildung weniger günstig, gegen 50 $\%$. Es erwies sich als ohne Einfluß, ob die Reaktion im diffusen Tageslichte oder im Quarzkolben im direkten Sonnenlichte oder unter den Strahlen der Quecksilberbogenlampe ausgeführt wurde. Luft allein bewirkt dagegen die Dehydrierung des Melilotsäureanhydrides, wenigstens in der angegebenen Zeit, nicht in merklicher Menge.

Dehydrierung des Dihydrocumarins durch Schwefel.

Erhitzt man Melilotsäureanhydrid mit reinem Schwefel, so beginnt schon bei 210° die Entwicklung von Schwefelwasserstoff. Erhitzt man weiter, so gelingt es, während die Temperatur langsam bis auf 300° gesteigert werden muß, 1 Mol Schwefel vollständig als Schwefelwasserstoff zu verflüchtigen. Hiezu sind bei Anwendung von 3 g Melilotsäureanhydrid 10 Stunden erforderlich.

Der Kolbeninhalt hinterläßt dann nach dem wiederholten Auskochen eine bei Wasserbadtemperatur unschmelzbare, amorphe, bräunliche Masse in nicht großer Menge, während reichlich 70 $\%$ an reinem Cumarin aus der wässerigen Lösung erhalten werden.

Dehydrierungen mit Chlor scheinen noch nicht ausgeführt worden zu sein und auch der Schwefel, der ja schon oftmals zur Entfernung von Wasserstoff, namentlich aus hydroaromatischen Verbindungen Verwendung gefunden hat, reagiert sonst nicht in so außerordentlich einfacher Weise; auch daß man hier mittels Sauerstoffes so leicht zu einer Wasserstoffabspaltung gelangt, erscheint sehr bemerkenswert.