

Über eine neue Synthese von Cumarinderivaten

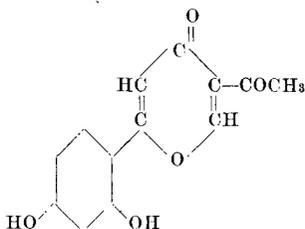
Von

Richard Weiß und Emerich Merksammer

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität in Wien

(Vorgelegt in der Sitzung am 21. Juni 1923)

In einer seiner Arbeiten über die Xanthophansäure berichtete Liebermann¹ über ein Kondensationsprodukt des Resacetophenon-*o*-carbonsäureesters mit Äthoxymethylen-acetessigester. Anknüpfend an diese Veröffentlichung stellten R. Weiß und K. Woidich² aus Resacetophenon und Äthoxymethylen-acetessigester ein Kondensationsprodukt der Zusammensetzung $C_{13}H_{10}O_5$ dar, dem sie vorläufig die Konstitution eines 3-Acetyl-5-resorcyll- γ -pyrons zuschrieben.



Die nachfolgend beschriebenen Versuche sollten der Ermittlung der Konstitution dieser Verbindung dienen und gleichzeitig auch den Umfang des Anwendungsbereiches der Reaktion erweitern.

Es konnte zunächst festgestellt werden, daß beim Ersatz des Resacetophenons durch Orcacetophenon ein analoges Reaktionsprodukt der Zusammensetzung $C_{14}H_{12}O_5$ (Schmelzpunkt 211–212°) entsteht. Die Alkalilöslichkeit dieser Verbindung und ihre Farbreaktion mit Eisenchlorid zeigten das Vorhandensein freier Hydroxylgruppen an.

Nach der von Weiß und Woidich angenommenen Konstitution ihres Reaktionsproduktes müßte auch der Resacetophenondimethyläther mit Äthoxymethylen-acetessigester ein analoges methyliertes Kondensationsprodukt liefern. Ein Versuch zeigte aber, daß diese beiden Komponenten aufeinander nicht einwirkten.

Ebenso negativ verliefen zwei Proben mit *o*-Oxyacetophenon und *p*-Oxyacetophenon. In allen diesen Fällen konnte das unveränderte Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden. Für das Gelingen der Reaktion ist also das Vorhandensein

¹ Liebermann u. Lindenbaum, B. 42, 1392.

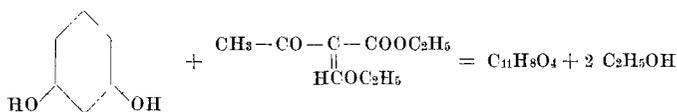
² R. Weiß u. K. Woidich. Monatsh. f. Ch. 47, 401.

zweier freier Hydroxylgruppen in der aromatischen Komponente erforderlich.

Diese Tatsache ließ uns vermuten, daß nicht die Acetylgruppe, sondern eine Hydroxylgruppe des Resacetophenons an der Bindung des Äthoxymethylen-acetessigesterrestes beteiligt ist.

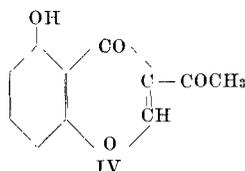
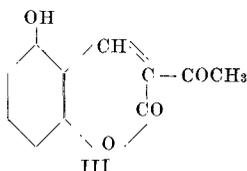
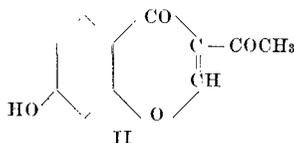
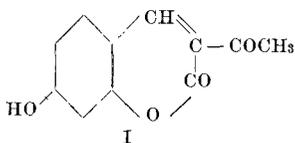
Von dieser Erwägung ausgehend, ließen wir unter den gleichen Bedingungen den Äthoxymethylen-acetessigester auf 2, 4-Dioxybenzophenon einwirken. Die positiv verlaufende Reaktion bestätigte unsere Annahme und lieferte ein Produkt von der Zusammensetzung $C_{18}H_{12}O_5$ (Schmelzpunkt 215—217°).

Um noch einen Schritt weiterzugehen, unterwarfen wir das Resorcin selbst der gleichen Behandlung; das so erhaltene Produkt der Zusammensetzung $C_{11}H_8O_4$ (Schmelzpunkt 236°) entstand in weit besserer Ausbeute als alle anderen durch diese Reaktion erhaltenen Körper. Nun konnten wir mit großer Wahrscheinlichkeit schließen, daß das nach der Reaktionsgleichung



entstandene Kondensat entweder der Klasse der Cumarine angehört oder ein Chromonderivat darstellt.

Es war also das Zutreffen einer der vier Formeln



zu überprüfen.

In Übereinstimmung mit dieser Voraussetzung konnte festgestellt werden, daß durch Einwirkung von *p*-Brombenzoylchlorid ein Monobrombenzoylderivat $C_{18}H_{11}O_5Br$ (Schmelzpunkt 212—214°) entstand. Beim Zusammenbringen des Kondensationsproduktes mit Hydrazinhydrat erhielten wir eine Verbindung $C_{14}H_{12}O_4N_2 \cdot H_2O$, in der wir das Vorliegen eines kristallwasserhaltigen Aldazins vermuteten. Knöpfer³, der das Resorecyl-

³ G. Knöpfer, Monatsh. f. Ch. 30, 35.

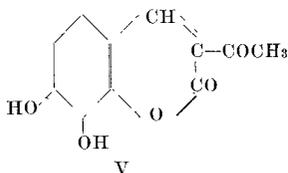
aldazin darstellte, beschreibt diese Verbindung ohne Kristallwassergehalt. Da seine analytischen Belege mangelhaft sind, entschlossen wir uns, seine Angaben nachzuprüfen. Aus Resorcyaldehyd und Hydrazinhydrat erhielten wir eine gelbe kristallisierte Verbindung, die in allen Eigenschaften mit dem von uns durch Hydrazinhydrat aus dem Kondensationsprodukte erhaltenen Körper übereinstimmte. Die Elementaranalyse zeigte eindeutig, daß die Verbindung ein Mol Kristallwasser enthielt.

Dadurch war die Haftstelle des heterozyklischen Ringes am Benzolkern ermittelt und es erübrigte sich nur noch, eine Auswahl zwischen den Formeln I und II zu treffen.

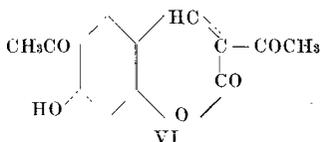
Die Bildung eines Aldazins aus dem Kondensationsprodukt ließ die Cumarinstruktur der Verbindung wahrscheinlich erscheinen. Ein eindeutiger Beweis konnte auf synthetischem Wege erbracht werden. Nach *Knoevenagel*⁴ geben *o*-Oxybenzaldehyde mit Acetessigester 3-Acetylcumarine. Die modifizierte Reaktion unter Anwendung des Resorcyaldehyds lieferte das 3-Acetyl-7-oxycumarin, das sich mit dem von uns aus Resorcin und Äthoxymethylen-acetessigester erhaltenen Körper als vollständig identisch erwies.

Dadurch ist eine neue synthetische Methode zur Darstellung von Cumarinderivaten gegeben. Sie beinhaltet einen wesentlichen Fortschritt gegenüber den älteren Methoden, da die Äthoxymethylenverbindungen der Säureester bedeutend bequemer und schneller herzustellen sind als die Oxyaldehyde aus den aromatischen Hydroxylverbindungen.

Um ein weiteres Beispiel für die Brauchbarkeit der Reaktion zu erbringen, ließen wir noch den Äthoxymethylen-acetessigester auf Pyrogallol einwirken. So erhielten wir in guter Ausbeute das 3-Acetyl-7,8-dioxycumarin (Schmelzpunkt 254 bis 255°).

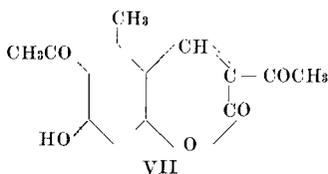


Nach diesen Ergebnissen kann der von *Weiß* und *Woidich* aus Resacetophenon erhaltenen Verbindung eindeutig die Formel eines 3,6-Diacetyl-7-oxycumarins zuerkannt werden.

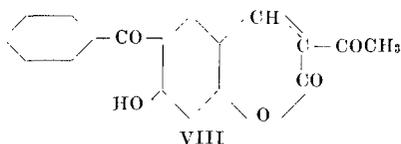


⁴ *Knoevenagel*, B. 37, 732 (1898).

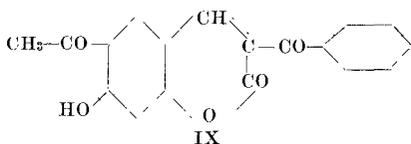
während dem aus Orcacetophenon erhaltenen Produkt die Struktur eines 3,6-Diacetyl-5-methyl-7-oxycumarins zukommt.



Der aus 2,4-Dioxybenzophenon dargestellte Körper ist somit das 3-Acetyl-6-benzoyl-7-oxycumarin.



Daraus folgt auch, daß die von R. Weiß und K. Woidich aus Resacetophenon und Äthoxymethylen-benzoylessigester erhaltene Substanz als ein 3-Benzoyl-6-acetyl-7-oxycumarin zu bezeichnen ist.



Bei der Nacharbeitung der Angaben von Weiß und Woidich erhielten wir den bisher nur im flüssigen Zustand bekannten Methoxymethylen-acetessigsäuremethylester in fester kristallisierter Form. Er bildete, aus Ligroin umgelöst, große farblose Kristalle, die zwischen 56—58° schmolzen.

Auch gelang es uns, die Ausbeute an 3,6-Diacetyl-7-oxycumarin bedeutend zu erhöhen und aus der alkoholischen Mutterlauge des Natriumsalzes dieser Verbindung ein noch nicht beobachtetes Nebenprodukt zu isolieren. Durch Umkristallisieren aus Alkohol konnte es im analysenreinen Zustand vom Zersetzungspunkt 192—197° gewonnen werden. Die Resultate seiner Analyse zeigten, daß ihm die Formel $C_{16}H_{14}O_6$ zukommt und es somit einer Oxydation des Resacetophenons seine Entstehung verdankte. Leider war die Ausbeute an dieser Verbindung so gering, daß es uns nicht möglich war, sie durch Darstellung von Derivaten näher zu charakterisieren.

Versuche, unter Verwendung von Äthoxymethylenderivaten anderer Säuren zu weiteren Cumarinderivaten zu gelangen, sind im Gange.

Experimenteller Teil.**Darstellung des Methoxymethylen-acetessigsäuremethylesters.**

Nach Claisen⁵ wurden ein Mol Acetessigsäuremethylester, ein Mol Orthoameisensäuremethylester und ein Mol Essigsäureanhydrid 1½ Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, wobei der Kühler mit Wasser von 50—60° gespeist wurde. Nach dem raschen Abdestillieren der unter 195° siedenden Produkte wurde der Rückstand im Vakuum fraktioniert, wobei der Ester bei 150° und 16 mm überging. Nach dreitägigem Stehen des Destillates erstarrte es kristallinisch. Aus Ligroin ergaben sich große, farblose Prismen vom Schmelzpunkt 56—58°.

0·1787 g Substanz gaben 0·3500 g CO₂ und 0·1025 g H₂O

0·1048 g " " 0·3095 g AgJ.

Ber. für C₇H₁₀O₄: 53·16% C, 6·32% H, 39·24% OCH₃.

Gef.: 53·42% C, 6·42% H, 39·02% OCH₃.

Darstellung des 3,6-Diacetyl-7-oxycumarins⁶.**VI.**

¹/₁₀ Mol Resacetophenon und ¹/₁₀ Mol Methoxymethylenacetessigsäuremethylester (an dessen Stelle auch der Äthoxymethylenacetessigester verwendet werden kann) wurden in einer aus ¹/₁₀ Grammatom Natrium und 100 cm³ absoluten Alkohols bereiteten Lösung von Natriumäthylat gelöst. Nach 20 Minuten langem Kochen am Wasserbad unter Rückfluß und darauffolgendem Abkühlen schieden sich reichlich rote Kristalle aus, die in Wasser löslich waren und wahrscheinlich die Natriumsalze der verschiedenen Reaktionsprodukte darstellten. Sie wurden abgesaugt und mit Alkohol nachgewaschen. Ihre wässrige Lösung schied beim Versetzen mit verdünnter Salzsäure ein Produkt ab, das durch dreimaliges Umkristallisieren aus Alkohol in hellgelben Nadeln vom Schmelzpunkte 166—168° erhalten wurde.

Ausbeute 30% der Theorie.

Die alkoholische Lösung der Verbindung gibt mit FeCl₃ Rotfärbung.

Aus dem Filtrat der Natriumsalze schieden sich bei längerem Stehen weitere Mengen roter wasserlöslicher Kristalle ab. Ihre wässrige Lösung schied beim Ansäuern mit verdünnter Salzsäure ein Produkt aus, das aus Alkohol in grauen Nadeln vom Schmelzpunkte 192—197° kristallisierte.

3·368 mg Substanz gaben 7·859 mg CO₂ und 1·400 mg H₂O⁷.

Ber. für C₁₆H₁₄O₆: 63·55% C, 4·67% H.

Gef.: 63 64% C, 4·65% H.

⁵ Claisen, A. 297, 19.

⁶ R. Weiß und K. Woidich, Monatsh. f. Ch. 47, 401 (1926).

⁷ Diese Analyse hat Herr Dr. Pollak, Wien, ausgeführt.

Darstellung von 3,6-Diacetyl-5-methyl-7-oxycumarin. VII.

$\frac{1}{20}$ Mol Orcacetophenon und $\frac{1}{20}$ Mol Äthoxymethylen-acetessigester wurden wie oben zur Reaktion gebracht und der gleichen Aufarbeitung unterworfen. Das aus den roten Natriumsalzen in Freiheit gesetzte 3,6-Diacetyl-5-methyl-7-oxycumarin lieferte aus Alkohol gelbe Kristalle vom Schmelzpunkte 211 bis 212°. Die mit Wasser verdünnte Lösung fluoreszierte äußerst stark; die Verbindung gab mit Eisenchlorid eine weinrote Färbung.

0·1601 g Substanz gaben 0·3827 g CO₂ und 0·0677 g H₂O.

Ber. für C₁₄H₁₂O₅: 64·69% C, 4·63% H.

Gef.: 65·19% C, 4·73% H.

Darstellung des 3-Acetyl-6-benzoyl-7-oxycumarins. VIII.

11 g 2,4-Dioxybenzophenon wurden in 50 cm³ der üblichen Natriumäthylatlösung eingetragen und mit 9·3 g Äthoxymethylen-acetessigester versetzt. Dabei schlug die anfangs tiefgrüne Farbe der Lösung in dunkelrot um, und beim Erwärmen am Wasserbad schieden sich rote Kristalle ab, aus denen durch verdünnte Salzsäure das Cumarin in Freiheit gesetzt wurde. Es kristallisierte aus Eisessig in schönen gelben Blättchen, die bei 215—217° schmolzen. Eisenchlorid in alkoholischer Lösung rief Rotfärbung hervor. Ausbeute 60% der Theorie.

0·1498 g Substanz gaben 0·3815 g CO₂ und 0·0512 g H₂O.

Ber. für C₁₈H₁₂O₅: 70·11% C, 3·92% H.

Gef.: 69·46% C, 3·82% H.

Darstellung des 3-Acetyl-7-oxycumarins. I.

Eine Lösung von 5 g Äthoxymethylen-acetessigester und 4 g Resorcin in 30 cm³ des oben erwähnten Natriumäthylats schied beim Erwärmen auf dem Wasserbad alsbald in großer Menge rote Kristalle ab. Sie zeigten in verdünnter wässriger Lösung blaue Fluoreszenz. Aus dieser wässrigeren Lösung wurde das Cumarin durch verdünnte Salzsäure ausgefällt. Es kristallisierte aus Alkohol oder Eisessig in gelben Nadeln vom Schmelzpunkte 236°. Die verdünnte alkoholische Lösung fluoreszierte stark. Ausbeute 5 g.

0·1663 g Substanz gaben 0·3960 g CO₂ und 0·0599 g H₂O.

Ber. für C₁₁H₈O₄: 64·69% C, 3·95% H.

Gef.: 64·94% C, 4·03% H.

Brombenzoylderivat des 3-Acetyl-7-oxycumarins.

2 g des Cumarins wurden in Pyridin gelöst und unter Eiskühlung mit 4 g *p*-Brombenzoylchlorid versetzt. Nach dem

Stehen über Nacht wurde die Lösung in Wasser gegossen; die abgeschiedenen Kristalle konnten durch Digerieren mit wässriger Natriumcarbonatlösung leicht von Brombenzoesäure befreit werden. Der Rückstand kristallisierte aus Eisessig in schönen weißen Nadeln vom Schmelzpunkt 212—214°.

0·1738 g Substanz gaben 0·3534 g CO₂ und 0·0464 g H₂O
 0·1927 g „ „ 0·0937 g AgBr.
 Ber. für C₁₈H₁₁O₅Br: 55·80% C, 2·86% H, 20·65% Br.
 Gef.: 55·49% C, 2·99% H, 20·69% Br.

Einwirkung von Hydrazin auf das 3-Acetyl-7-oxycumarin.

2 g des Cumarins ergaben mit 2·5 g 50%igen Hydrazinhydrats unter heftiger Reaktion eine rote Lösung, die beim Abkühlen zu einem Kristallbrei erstarrte. Durch Umlösen aus Alkohol wurden gelbe Kristalle erhalten, die bei 300° noch nicht schmolzen. Das entstandene Produkt erwies sich als identisch mit dem Aldazin des Resorecylaldehyds.

0 1662 g Substanz gaben 0·3513 g CO₂ und 0·0738 g H₂O
 0·2054 g „ „ 17·0 cm³ N bei 746 mm Hg und 17°.
 Ber. für C₁₄H₁₂O₄N₂·H₂O: 57·90% C, 4·86% H, 9·66% N.
 Gef.: 57·65% C, 4·97% H, 9·56% N.

Darstellung des Resorecylaldazins aus Resorecylaldehyd.

Eine alkoholische Lösung von 2 g Resorecylaldehyd und 0·75 g Hydrazinhydrat schied beim Stehen über Nacht eine gelbe Verbindung ab, die, nach dem Absaugen aus Alkohol umgelöst, gelbe Kristalle lieferte. Ihr Verhalten beim Erhitzen und das Ergebnis ihrer Analyse zeigten völlige Übereinstimmung mit dem aus dem 3-Acetyl-7-oxycumarin erhaltenen Produkt.

0·1631 g Substanz gaben 0·3468 g CO₂ und 0·0711 g H₂O.
 Ber. für C₁₄H₁₂O₄N₂·H₂O: 57·90% C, 4·86% H.
 Gef.: 57·99% C, 4·88% H.

Darstellung des 3-Acetyl-7,8-dioxycumarins. V.

Bei der Zugabe von 9 g Pyrogallol und 12 g Äthoxymethylen-acetessigester zu einer Lösung von 1·5 g Natrium in 65 cm³ absoluten Alkohols erstarrte die Lösung fast augenblicklich zu einer Masse tieferer Kristalle. Nach dem Erwärmen auf dem Wasserbad (20 Minuten) wurde das Produkt der üblichen Aufarbeitung unterworfen und kristallisierte aus Alkohol in braunen Nadeln vom Schmelzpunkt 254—255°.

0·1643 g Substanz gaben 0·3618 g CO₂ und 0·0580 g H₂O.
 Ber. für C₁₁H₈O₅: 59·98% C, 3·66% H.
 Gef.: 60·06% C, 3·95% H.

Darstellung von 3-Acetyl-7-oxycumarin aus
Resorcyraldehyd und Acetessigester.

3 g Resorcyraldehyd und 3 g Acetessigester wurden mit einer Lösung von 0·7 g Natrium in 25 cm³ absoluten Äthylalkohols versetzt und 20 Minuten am Wasserbad erwärmt. Nach dem Abkühlen schied sich ein amorphes, dunkelgrünes Produkt aus, das, in Wasser gelöst, starke Fluoreszenz zeigte. Aus der wässrigen Lösung fiel mit Salzsäure ein brauner Körper aus, der aus Alkohol kristallisierte und den Schmelzpunkt 234—235° zeigte.

5·158 mg Substanz gaben 12·085 mg CO₂ und 1·886 mg H₂O^s.

Ber. für C₁₁H₈O₄: 64·69% C, 3·95% H.

Gef.: 63·90% C, 4·09% H.

Eine Mischung mit dem aus Resorcin und Äthoxymethylen-acetessigester erhaltenen Produkt ergab keine Schmelzpunktdepression.

^s Diese Analyse wurde von Herrn Dr. J u s a, Wien, ausgeführt.