

Über Cumarino- α -pyrone

Von

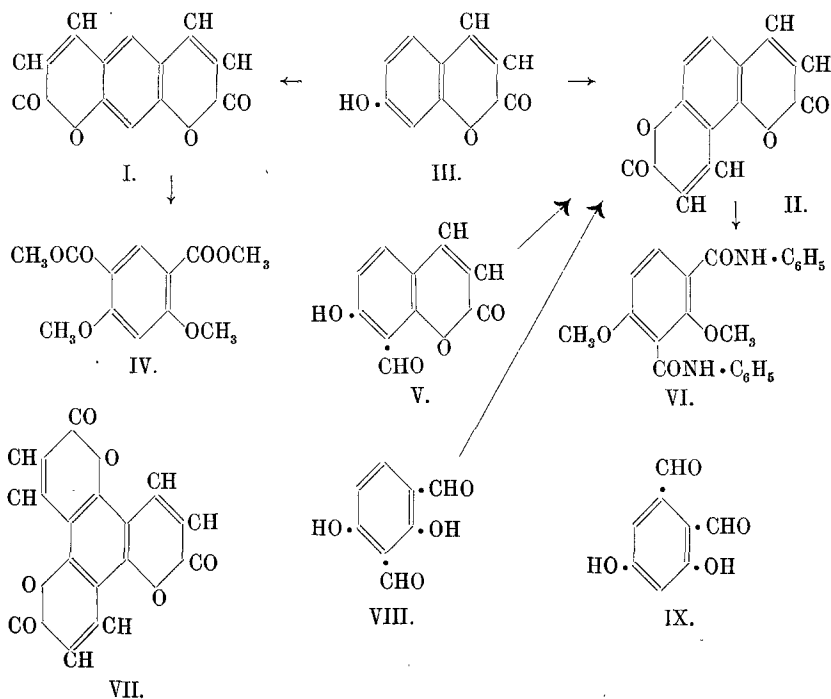
E. SPATH und P. H. LÖWY

wirkl. Mitglied d. Akad.
d. Wissenschaften

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien

(Eingegangen am 3. 3. 1938. Vorgelegt in der Sitzung am 3. 3. 1938)

Verbindungen der Formel I und II $C_{12}H_6O_4$ enthalten einen Benzolkern mit 2 α -Pyrone ringen kondensiert, so daß nach 2 Richtungen ein Cumarinkomplex darin vorkommt. Sie werden deshalb bisweilen mit dem Namen Dicumarine bezeichnet, der aber auch für Dimere des Cumarins (also Verbindungen $C_{18}H_{12}O_4$) und als Synonym für Dicumarinyl ($C_{18}H_{10}O_4$) Verwendung findet und somit nicht eindeutig ist. Zur Vermeidung von Längen soll aber trotzdem in der vorliegenden Arbeit die Verbindung I, deren voller Name Cumarino-7,6- α -pyron lautet, als lineares Dicumarin, und II (Cumarino-7,8- α -pyron) als angulares Dicumarin bezeichnet werden.



R. N. SEN und D. CHAKRAVARTI¹ beschreiben die Herstellung von substituierten Dicumarinen und haben auch aus Umbelliferon (III) durch Kondensation mit Äpfelsäure eine Verbindung vom Schmp. 245—250° hergestellt, der eine der beiden Formeln I oder II zukommen soll. Wir haben nun zeigen können, daß bei dieser Reaktion ein Gemisch von Dicumarinen erhalten wird, aus welchem die beiden Verbindungen I und II isoliert werden konnten. Die Verbindung I konnte leicht rein erhalten werden und schmolz nach dem Umkristallisieren aus Chloroform bei 342°. Diese Verbindung ist in neutralen Lösungsmitteln schwer löslich und sublimiert im Hochvakuum unzersetzt. Die Reinigung des Isomeren II bot viel größere Schwierigkeiten; durch die im Versuchsteil beschriebene Methode ließ sich der Schmp. schließlich bis 270° steigern. Der Konstitutionsbeweis des ang. Dicumarins II wurde zunächst durch weitere Synthesen erbracht, bei welchen die Bildung isomerer Dicumarine nicht in Betracht kam. Zu diesem Zwecke gingen wir von dem bekannten Resorcin-dialdehyd aus. Diese Verbindung haben F. TIEMANN und L. LEWY² aus Resorcin durch Einführung von 2 Aldehydgruppen nach der TIEMANNschen Methode dargestellt. Sie ließen die Frage nach seiner Konstitution offen, später hat E. MARCUS³, ohne dafür eine Begründung zu geben, die unrichtige Struktur IX angenommen. Erst vor kurzer Zeit haben W. BAKER, A. W. W. KIRBY und L. V. MONTGOMERY⁴ bewiesen, daß für diesen Dialdehyd die Formel VIII giltig ist. Da die Darstellungsvorschrift von TIEMANN und LEWY, wie auch BAKER und Mitarbeiter feststellten, hinsichtlich der Ausbeute zu wünschen übrig läßt, gingen wir zur Gewinnung der Verbindung VIII vom β -Resorecyaldehyd aus. Die Einführung der zweiten Aldehydgruppe gelang in relativ befriedigender Ausbeute durch Chloroform und Lauge.

Der Resorcin-dialdehyd (VIII) wurde der PERKINSchen Reaktion unterworfen und das erhaltene Dilacton, welches nur der Konstitution II entsprechen konnte, rein dargestellt. Es schmolz bei 270° und erwies sich als identisch mit dem aus Umbelliferon gewonnenen Produkt vom gleichen Schmp. Eine dritte Synthese von II bestand in der Anwendung der PERKINSchen Synthese auf den Umbelliferon-8-aldehyd, dessen Synthese und Konstitutions-

¹ J. Indian chem. Soc. 6 (1929) 793; C 1930 I, 980.

² Ber. deutsch. chem. Ges. 10 (1877) 2211.

³ Ber. deutsch. chem. Ges. 24 (1891) 3650.

⁴ J. chem. Soc. London 1932, 2876.

beweis von E. SPÄTH und M. PAILER⁵ stammt. Auch hier gelangten wir zu dem gleichen ang. Dicumarin (II).

Die beiden letzten Synthesen der Verbindung II bilden einen verlässlichen Konstitutionsbeweis dafür. Für das Isomere vom Schmp. 342° bleibt wegen der Bildung aus Umbelliferon nur die lin. Struktur I übrig. Wir haben diesen indirekten Konstitutionsbeweis durch einen eindeutigen Abbau ergänzt. Die Verbindung I wurde zu der entsprechenden Dioxy-diacrylsäure aufgespalten, die entstandenen Phenolhydroxyle methyliert und das erhaltene Produkt der Oxydation mit KMnO_4 unterworfen. Als Endprodukt trat dabei die 4, 6-Dimethoxy-benzoldicarbonsäure-(1,3) auf, die als Dimethylester (IV) charakterisiert wurde und deren Konstitution von E. SPÄTH, K. KLAGER und C. SCHLÖSSER⁶ sichergestellt worden ist.

In analoger Weise wurde auch das Isomere II aufspaltend methyliert und oxydiert. Als Endprodukt wurde die 2, 4-Dimethoxy-benzoldicarbonsäure-(1,3) in Form ihres Dianilides identifiziert (VI), deren Konstitution E. SPÄTH und O. PESTA bewiesen haben⁷. Diese Abbauresultate bestätigen verlässlich die auf synthetischem Wege ermittelten Formeln I und II für unsere Dicumarine.

Schließlich haben wir auch ein unsubstituiertes „Tricumarin“, das Cumarino-5,6;7,8-di- α -pyron (VII), dargestellt, indem wir Phloroglucin mit viel Äpfelsäure unter den Bedingungen der Pechmannschen Cumarinsynthese in Reaktion brachten. Die erhaltene Verbindung VII zeigte die erwarteten Eigenschaften; ihr Schmp. lag bei 369° (korr.). Auch diese Verbindung ist im Hochvakuum unzersetzt sublimierbar.

Ein Trimethylderivat dieser Verbindung ist von A. HANTZSCH und H. ZÜRCHER⁸ durch Umsetzung von Phloroglucin mit Acetessigester erhalten worden.

Nach Abschluß unserer Arbeit haben kürzlich⁹ S. RANGASWAMI und T. R. SESHADRI die Umsetzung von Umbelliferon mit Äpfelsäure sowie die Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf Umbelliferon-8-aldehyd untersucht und dabei das Dilacton I als eine bei 334—335° schmelzende Verbindung beschrieben; für II haben sie den Schmp. 258—260° angegeben. Es kann daraus ge-

⁵ Ber. dtsch. chem. Ges. **68** (1935) 942.

⁶ Ber. dtsch. chem. Ges. **64** (1931) 2203.

⁷ Ber. dtsch. chem. Ges. **67** (1934) 853.

⁸ Ber. dtsch. chem. Ges. **20** (1887) 1329.

⁹ Proc. Indian Acad. Sci. **6 A** (1937) 112; Brit. chem. Abstr. **1938 A II**, 27.

geschlossen werden, daß ihnen die Reindarstellung dieser beiden Dicumarine nicht völlig gelungen ist. Im übrigen stimmen ihre Angaben, soweit aus dem uns vorliegenden Referat ersichtlich ist, mit unseren Befunden überein.

Es ist nicht ausgeschlossen, daß Dicumarine gelegentlich als Bestandteile von Pflanzen aufgefunden werden. Ebenso könnten die Dimeren der einfachen Cumarine Pflanzenstoffe vorstellen, da ja bekanntlich die Dimerisation der Cumarine unter dem Einfluß von Licht vor sich geht.

Experimenteller Teil.

Darstellung der „Dicumarine“ aus Umbelliferon.

26·6 g Umbelliferon wurden mit 26·6 g Äpfelsäure und 55 cm³ konz. Schwefelsäure 3 Stunden auf dem siedenden Wasserbade erhitzt. Nun wurden 26·6 g Äpfelsäure und 25 cm³ konz. Schwefelsäure zugefügt und weitere 6 Stunden bei derselben Temperatur belassen, dann wieder 26·6 g Äpfelsäure zugesetzt und 11 Stunden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser gegossen, die ausgefallene braunrote Masse abgesaugt, mit 2½% Ammoniak gewaschen, hierauf getrocknet, pulverisiert und im Schliiff-Soxhlet mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wurde mit Chloroform verdünnt und mit 2½% Ammoniak durchgeschüttelt, beide Schichten filtriert, die Filtrerrückstände vereinigt (Anteil A), die ammoniakalische Phase mit Chloroform ausgeschüttelt und dieses Chloroform mit der Chloroformphase vereinigt (B).

Der Anteil A wurde aus viel Chloroform umgelöst und ergab 1 g der Verbindung I; sie schmolz im evakuierten Röhrchen bei 342° (korr.) und ließ sich bei 0·005 mm und 170—190° (Luftbad-Temperatur) unverändert sublimieren.

4·215 mg Sbst.: 10·430 mg CO₂, 1·215 mg H₂O (PREGL).

C₁₂H₆O₄. Ber. C 67·27, H 2·83.

Gef. „ 67·48, „ 3·22.

Die Chloroformschicht B lieferte beim Einengen verschiedene Kristallfraktionen, deren Schmelzpunkte viel tiefer, zwischen 252° und 261°, lagen und die nur schwierig auf die Verbindung II aufgearbeitet werden konnten. Nachdem Umlösen aus Chloroform, Methanol, Chloroform-Methanolgemischen, Benzol, Xylol, ferner chromatographische Adsorption an Aluminiumoxyd oder gefälltes

Calciumcarbonat aus benzolischer Lösung, schließlich langsame fraktionierte Hochvakuumsublimation keine befriedigende Aufspaltung des Gemisches ermöglicht hatte, führte folgender Weg zur Isolierung der reinen ang. Verbindung II: Das Gemisch wurde in der 1000-fachen Menge Essigester gelöst und bei 20° im unbedeckten Becherglas mehrere Tage stehen gelassen. Durch die allmähliche Verdunstung schieden sich derbe Kristalle aus, die von der reichlichen Mutterlauge getrennt wurden und bei 267—268° schmolzen. Diese Anteile konnten durch mehrmaliges Umlösen aus Chloroform-Methanol bis zum Schmp. 270° (im Vak.-Röhrchen) gereinigt werden. Die Gesamtmenge der Dicumarin-Mischfraktion betrug 7·24 g.

4·096 mg Sbst.: 10·070 mg CO₂, 1·195 mg H₂O.

C₁₂H₆O₄. Ber. C 67·27, H 2·83.

Gef. „ 67·05, „ 3·26.

Synthese des ang. Dicumarins (II) aus Resorcindialdehyd (VIII) und aus Umbelliferon-8-aldehyd (V).

10 g β -Resorcylaldehyd (2,4-Dioxy-benzaldehyd) wurden in 50 cm³ Chloroform suspendiert und unter Durchleiten von Stickstoff und unter Verwendung eines sehr wirksamen Rührers aus einem Tropftrichter allmählich mit 140 cm³ 20 % Natronlauge versetzt. Nach 2-stündigem Rühren bei 25° wurden weitere 60 cm³ 20 % Natronlauge zugefügt und 6 Stunden kräftig gerührt. Dann wurde 1½ Stunden unter Rückfluß gekocht, nach dem Erkalten der Stickstoffstrom abgestellt, durch Absaugen an der Pumpe von Chloroformresten befreit und mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert. Der Resorcin-2,4-dialdehyd (VIII) wurde durch Wasserdampfdestillation isoliert und schmolz nach dem Umkristallisieren aus Wasser bei 127°; 1·61 g.

9 g Resorcindialdehyd wurden mit 42 g wasserfreiem N-Acetat und 103·8 g frisch destilliertem Essigsäure-anhydrid unter Wasserausschluß am Rückflußkühler 15½ Stunden zum Sieden erhitzt. Dann wurde die erkaltete Lösung mit Wasser versetzt und die Reaktionsmasse mit Chloroform ausgeschüttelt. Das Chloroform wurde mit NaCl getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand ging bei 0·02 mm bei 180—210° über (1·75 g) und schmolz nach oftmaligem Umlösen aus Chloroform bei 270° (Vak.-Röhrchen).

3·516 mg Sbst.: 8·715 mg CO₂, 0·900 mg H₂O.

C₁₂H₆O₄. Ber. C 67·27, H 2·83.

Gef. „ 67·60, „ 2·86.

0·20 g Umbelliferon-8-aldehyd wurden mit 0·3 g wasserfreiem Na-Acetat und 5 cm³ Essigsäureanhydrid 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Zersetzung des überschüssigen Anhydrids durch Wasser wurde mit Chloroform ausgeschüttelt und wie oben aufgearbeitet. Schmp. nach Reinigung durch langsame fraktionierte Hochvakuumsublimation: 269° im evakuierten Röhrchen; 0·175 g, d. i. 77·7 % d. Th.

3·467 mg Sbst.: 8·615 mg CO₂, 0·945 mg H₂O.

C₁₂H₆O₄. Ber. C 67·27, H 2·83.

Gef. „ 67·77, „ 3·05.

Proben des nach allen drei beschriebenen Methoden dargestellten ang. Dicumarins erwiesen sich durch untereinander angestellte Mischschmelzpunkte als identisch.

Konstitutionsbeweis der Verbindungen I und II durch oxydativen Abbau.

0·20 g der bei 342° schmelzenden Verbindung I wurden in 21 cm³ 10 % Kalilauge auf dem Wasserbade gelöst, 30 cm³ Wasser zugesetzt, abgekühlt, mit 3·6 cm³ Dimethylsulfat bis zur völligen Umsetzung gut durchgeschüttelt und die nun heller gewordene Lösung mit 21 cm³ 10 % Lauge 10 Minuten auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde nochmals mit 3·6 cm³ Dimethylsulfat geschüttelt und schließlich mit 10 cm³ 10 % Lauge auf dem Wasserbade erhitzt. Die Lösung wurde salzsauer gemacht und mit Äther extrahiert. Der Äther-Rückstand (0·225 g) wurde in 100 cm³ 0·5 % KOH gelöst und bei 20° mit 2 % KMnO₄-Lösung portionenweise versetzt. Nach Verbrauch von 25 cm³ verlangsamte sich die Oxydation so sehr, daß bei 60° weiteroxydiert wurde. Nachdem die berechnete Menge KMnO₄ (34 cm³) zugesetzt und Stabilität der Rosafärbung unter den gewählten Bedingungen erreicht war, wurde mit SO₂ entfärbt und geklärt, salzsauer gemacht, der SO₂-Überschuß im Vakuum vertrieben und mit Äther extrahiert. Dem Extrakt wurden 3 cm³ absol. Methanol und überschüssige Diazomethanlösung zugefügt, nach 5 Stunden klar filtriert, eingedampft und der Rückstand bei 0·004 mm und 140—165° (Luftbad) destilliert. Das erhaltene Öl erstarrte sogleich und ergab durch Umkristallisieren aus wenig Methanol den Dimethyläther-dimethylester der α -Resodicarbonsäure (4,6-Dimethoxy-benzol-1,3-dicarbonsäure-dimethylester IV) vom Schmp. 152—153°, der mit einem Vergleichspräparat keine Schmp.-Depression zeigte.

0'234 g des bei 270° schmelzenden Dicumarins II (aus Umbelliferon) wurden in 24'5 cm³ 10% Kalilauge gelöst und nach Zusatz von 20 cm³ Wasser 10 Minuten auf dem Wasserbade erhitzt. Dann wurde abgekühlt, 4'2 cm³ Dimethylsulfat zugesetzt, kräftig geschüttelt und wieder 24'5 cm³ Kalilauge zugesetzt. Dann wurde 10 Minuten auf dem Wasserbade erhitzt und das Zufügen von Dimethylsulfat und Lauge wie oben noch zweimal wiederholt, so daß insgesamt 12'6 cm³ Dimethylsulfat und 98 cm³ Lauge Verwendung fanden. Schließlich wurde mit HCl angesäuert und mit Äther extrahiert. Der Rückstand zeigte das berechnete Gewicht; er wurde in 130 cm³ 0'5% KOH gelöst und wie oben erst bei 20°, dann bei 60° mit 2% KMnO₄-Lösung oxydiert. Der Gesamtverbrauch bis zur Stabilität der Rotfärbung betrug 48 cm³ (ber. 46 cm³) KMnO₄-Lösung. Dann wurde mit SO₂ behandelt, mit HCl angesäuert, der SO₂-Überschuß wie oben entfernt und mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde mit überschüssiger Diazomethanlösung bei Gegenwart von etwas absol. Methanol 5 Stunden stehen gelassen, die Lösung klar filtriert, eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Dabei ging nach einem Vorlauf von Oxalester bei 130—150° (Luftbad) ein farbloses Öl über, das mit 5% wäßriger Kalilauge 20 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt wurde. Die mit Salzsäure angesäuerte Verseifungsflüssigkeit wurde mit Äther extrahiert und die rohe 2,4-Dimethoxybenzol-1,3-dicarbonsäure mit 2 cm³ reinem Thionylchlorid 1 Stunde gekocht. Dann wurde das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum vertrieben und das Säurechlorid bei 1 mm und 130—150° (Luftbad) übergetrieben. Es wurde sogleich in eine Lösung von 1 cm³ Anilin in 5 cm³ absol. Äther eingetragen, nach einigem Stehen mit Wasser, dann mit verd. HCl ausgeschüttelt, die ätherische Lösung getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das auskristallisierende Dianilid VI schmolz bei 208—209° und ergab im Gemisch mit dem gleichen Dianilid aus Osthol keine Depression.

Synthese des Cumarino-5,6; 7,8-di- α -pyrons (VII).

2'5 g wasserfreies Phloroglucin wurden mit 8 g Äpfelsäure vermischt und mit 21 g konz. Schwefelsäure auf dem Wasserbade erhitzt. Nach 2 Stunden war die Gasentwicklung fast beendet, es wurden nochmals 8 g Äpfelsäure und 8 g Schwefelsäure zugesetzt und 5 Stunden erhitzt. Schließlich wurden wieder 8 g Äpfelsäure und 8 g Schwefelsäure zugefügt und

weitere 15 Stunden erhitzt. Nach insgesamt 22-stündiger Erhitzung wurde die braungefärbte Reaktionsmasse in ca. 150 cm^3 Wasser gegossen, der Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Er wurde mit $2\frac{1}{2}\%$ Ammoniak digeriert, bis nichts mehr in Lösung ging, der Rückstand abgesaugt (0.445 g) und bei 0.005 mm und 250—270° sublimiert. Schmp. nach Umlösen aus viel Chloroform: 369° (korr., unt. Zers., Vak.-Röhrchen.)

3.937 mg Subst.: 9.235 mg CO_2 , 0.880 mg H_2O .

$C_{15}H_6O_6$. Ber. C 63.82, H 2.14.

Gef. „ 63.97, „ 2.50.