

4-Oxycumarin-3-essigsäure.

Von

A. Müller und J. Schneyder.

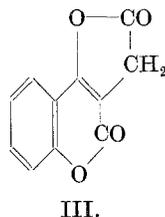
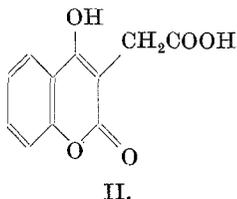
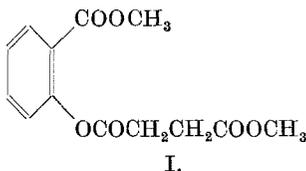
Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 6. Sept. 1948. Vorgelegt in der Sitzung am 7. Okt. 1948.)

Die bisher noch nicht bekannte 4-Oxycumarin-3-essigsäure ([4-Oxycumarinyl-(3)]-essigsäure) (II) dürfte wegen ihrer strukturellen Beziehungen zu bestimmten biologisch wirksamen Verbindungen Interesse beanspruchen.

Ihre Synthese gelang nach dem Verfahren von *Pauly* und *Lockemann*¹ in Anlehnung an die Vorschriften von *Stahmann*, *Wolff* und *Link*.²

Wir kondensierten zunächst Methylsalicylat mit Bernsteinsäuremonomethylesterchlorid zu Methyl-(*o*-carbomethoxy-phenyl)-succinat (I) und erhielten aus diesem durch intramolekularen Ringschluß das Natriumsalz der 4-Oxycumarin-3-essigsäure. Die Säure gibt mit Diazomethan den 4-Methoxycumarin-3-essigsäure-methylester. Durch Erhitzen der Säure im Vakuum bildet sich ihr Lacton (III).



Experimenteller Teil.

Methyl-(o-carbomethoxy-phenyl)-succinat (I). In einem zweihalsigen, mit Rückflußkühler versehenen Rundkolben erhitzt man 100 g frisch

¹ *H. Pauly* und *K. Lockemann*, Ber. dtsch. chem. Ges. **48**, 28 (1915).

² *M. A. Stahmann*, *I. Wolff* und *K. P. Link*, J. Amer. chem. Soc. **65**, 2287 (1943).

destilliertes Bernsteinsäure-monomethyl-esterchlorid mit der äquimolaren Menge Methylsalicylat erst etwa 3 Stunden auf 140° (Ölbadtemp.) und anschließend auf etwa 120° im Vak. der Wasserstrahlpumpe (Kapillare mit vorgeschaltetem CaCl₂-Rohr) noch ungefähr 2 Stunden bis zur Erreichung des vollen Vak. Das Reaktionsgemisch wird mit Äther und Wasser aufgenommen, mit Sodalösung und Wasser gewaschen, die Ätherlösung mit Na₂SO₄ getrocknet und der Ätherrückstand im Vak. fraktioniert. Hierbei geht erst unverändertes Methylsalicylat und darnach das *Methyl-(o-carbomethoxy-phenyl)-succinat* als farblose viskose Flüssigkeit bei etwa 186° unter 2,5 Torr über. Ausbeute ungefähr 75% d. Th.

C₁₃H₁₄O₆ (266,24). Ber. C 58,64, H 5,30. Gef. C 58,5, H 5,4.

d₄²⁰ 1,2300, n_D²⁰ 1,5084. Ber. M_D 63,59. Gef. M_D 64,57.

4-Oxycumarin-3-essigsäure (II). Man erhitzt in einem mit *Hershberg*-Rührer versehenen dreihalsigen 500-ml-Kolben 9,2 g (0,4 Mole) Natrium in 150 ml Paraffinöl auf 240° (Ölbadtemp.), läßt 53,2 g (0,2 Mole) Methyl-(o-carbomethoxy-phenyl)-succinat unter lebhaftem Rühren innerhalb etwa 20 Min. zutropfen und erhitzt unter Rühren³ noch weitere 50 Min. auf 240 bis 250°. (Während der Reaktion destilliert etwas Flüssigkeit ab). Man läßt erkalten, gießt das Öl vom Reaktionsprodukt ab, zerreibt dieses in der Reibschale, saugt es vom Öl ab, löst es vorsichtig in etwa 670 ml kaltem Wasser (im Scheidetrichter) und trennt die wässrige Lösung von dem noch abgeschiedenen Paraffinöl. Nach Zusatz von etwa 29 ml konz. Salzsäure (p_H etwa 3,6) geht die beim Ansäuern allmählich entstandene Ausscheidung beim Umrühren in einen zähen Kuchen über, der sich mit einem Glasstab leicht entfernen läßt. Durch weitere etwa 8 ml konz. Salzsäure wird die *4-Oxycumarin-3-essigsäure* ausgefällt. Nach Stehenlassen über Nacht und Absaugen erhält man etwa 8,8 g (20% d. Th.) bräunliches Rohprodukt. Reinigung durch Umkristallisieren aus Eisessig (Tierkohle) oder Aceton oder kochendem Wasser. Farblose Kristalle vom Zersetzungspunkt etwa 228° (korr.) unter Aufschäumen (in offener Kapillare bei raschem Erhitzen).

C₁₁H₈O₅ (220,17). Ber. C 60,00, H 3,66.

Gef. C 60,0, 59,9, H 3,8, 3,8.

100 g der bei 20° gesättigten wäßrigen Lösung enthalten 0,17 g 4-Oxycumarin-3-essigsäure. Löslich in Dioxan und Methanol, schwerlöslich in Äther, unlöslich in Chloroform. — Eisen(III)-chlorid gibt rotviolette Färbung.

³ Statt des *Hershberg*-Rührers verwendeten wir auch vorteilhaft einen propellerartigen Stahlrührer. Bei sehr lebhaftem Rühren erfolgte jedoch mitunter Verqualmung und Verkohlung des Reaktionsgemisches, offenbar durch Entzündung des fein verteilten Natriums. Bei späteren Versuchen konnte dies durch Ausführung der Reaktion im Stickstoffstrom vermieden werden.

Das *Natriumsalz* $C_{11}H_6O_5Na_2$ wird bei der Titration mit 0,1 n NaOH gegen Phenolphthalein erfaßt. Es ist in Wasser sehr leicht löslich.

Das *Silbersalz* fällt beim Versetzen der konz. Lösung des Natriumsalzes mit Silbernitratlösung aus. Es konnte nicht umkristallisiert und daher nicht ganz rein erhalten werden. Die Analyse deutet indessen unzweifelhaft auf die Formel $C_{11}H_6O_5Ag_2$.

4-Methoxycumarin-3-essigsäure-methylester. Man läßt auf 4-Oxycumarin-3-essigsäure in Methanol überschüssiges Diazomethan in ätherischer Lösung unter Eiskühlung einwirken und erhält nach üblicher Aufarbeitung den *4-Methoxycumarin-3-essigsäuremethylester*, der sich im Hochvak. destillieren läßt. Schmp. 100—101° (korr.; aus Isopropylalkohol).

$C_{13}H_{12}O_5$ (248,23). Ber. C 62,90, H 4,87.

Gef. C 63,0, 62,9, H 5,0, 5,0.

Lacton der 4-Oxycumarin-3-essigsäure (III). Beim Erhitzen der 4-Oxycumarin-3-essigsäure im Hochvak. (Luftbadtemp. bis etwa 185°) sublimiert ein Gemisch von Lacton und Säure, wie aus der C-, H-Bestimmung hervorgeht. Die Säure wird durch Verreiben mit Sodalösung herausgelöst und das abfiltrierte *Lacton* durch neuerliche Hochvakuumsublimation gereinigt.

$C_{11}H_6O_4$ (202,16). Ber. C 65,35, H 2,99. Gef. C 65,7, H 3,3.

Die Prüfung der biologischen Eigenschaften der 4-Oxycumarin-3-essigsäure erfolgt zur Zeit an der I. Medizinischen Universitätsklinik in Wien.