

wir aber eine sehr geringe Ausbeute; doch liess sich feststellen, dass das Salz im Drehungsvermögen dem oben beschriebenen Calciumsalze annähernd entsprach. Sicherer gelingt der Nachweis der Säure in Form ihres Brucinsalzes. Der bei der Oxydation resultirende Syrup wird in der Wärme mit Brucin versetzt, bis er dauernd alkalisch bleibt. Das überschüssige Brucin wird dann mit Chloroform ausgeschüttelt, die Lösung des Brucinsalzes wird auf dem Wasserbade zum dünnen Syrup verdampft, mit heissem, absolutem Alkohol ausgekocht und mit $\frac{1}{4}$ Vol. Aether versetzt. Durch Schütteln lässt sich die Lösung rasch klären und liefert, durch einige Krystalle angeregt, binnen Kurzem das Brucinsalz in wohlausgebildeten Krystallen. Durch einmaliges Umkrystallisiren aus gewöhnlichem Alkohol erhält man es rein in den für das erythronsaure Brucin charakteristischen Formen.

Seine specifische Drehung betrug:

$$[\alpha]_D^{20} = -23^{\circ},$$

$$(d = 1.012, c = 3.79, \alpha_D = -0.88^{\circ}),$$

während ich oben für das Brucinsalz der *d*-Erythronsäure eine specifische Drehung von -23.5° beobachtet hatte.

Damit ist erwiesen, dass die bei der Oxydation der Fructose sich bildende Trioxybuttersäure der HHrn. Börnstein und Herzfeld mit der *d*-Erythronsäure identisch ist; — freilich sind die Quantitäten der gebildeten Säure relativ recht geringe, und in Anbetracht dessen ist es wohl erklärlich, dass den genannten Forschern die völlige Reindarstellung ihrer Verbindungen Schwierigkeiten gemacht hat. Daraus dürften sich die Abweichungen ihrer Angaben von den meinigen erklären.

546. H. v. Pechmann: Studien über Cumarine.

I Ueber das Verhalten der Amidophenole gegen Acetessigester.

[Aus dem chemischen Univ.-Laboratorium zu Tübingen.]

(Eingegangen am 23. December.)

Im Jahre 1883 fanden C. Duisberg und ich¹⁾, dass Phenole mit Acetessigester und ähnlich zusammengesetzten β -Ketonsäureestern zu Cumarinen condensirt werden können. Es wurde damals auch beobachtet, dass die verschiedenen Phenole bezüglich der Neigung zur Cumarinbildung sich verschieden verhalten. Am glattesten verläuft die Reaction, wenn das Phenol Hydroxyle in der Metastellung enthält, also mit Resorcin, Orcin, den Trioxybenzolen u. s. w., weniger

¹⁾ Diese Berichte 16, 2119.

leicht bei anderen Phenolen. Substituenten negativer Natur scheinen sie ganz zu verhindern, denn Hrn. Stud. E. v. Krafft gelang es mittels der üblichen Methoden nicht, die drei Nitrophenole oder die drei Oxybenzoësäuren mit Acetessigester zu Cumarinen zu condensiren.

Ueber das Verhalten der Amidophenole gegen Acetessigester liegt, soviel ich weiss, nur eine Beobachtung von Hantzsch¹⁾ vor, wonach *o*-Amidophenol sich mit Acetessigester zu einer lockeren Anhydroverbindung vereinigt, welche leicht wieder in ihre Componenten gespalten wird. Da *m*- und *p*-Amidophenol ebenfalls durch die Amidogruppen auf Acetessigester einwirken können, so wird man, um die Fähigkeit der Amidophenole zur Cumarinbildung zu ermitteln und um die Versuchsbedingungen nicht unnöthigerweise zu compliciren, statt der freien Amidophenole die leicht zugänglichen Dimethylamidophenole benutzen.

Verhalten der drei Dimethylamidophenole gegen Acetessigester.

Ueber das Verhalten des *m*-Dimethylamidophenols gegen Acetessigester ist vorläufig²⁾ berichtet worden, dass diese Verbindungen unter der Einwirkung alkoholischer Chlorzinklösung sich zu Dimethylamido- β -methylcumarin condensiren, und der Mechanismus dieser Reaction derselbe ist wie bei der Umbelliferonsynthese aus Resorcin und Acetessigester. Nach Versuchen, welche ich unter der Mithilfe des Hrn. E. v. Krafft ausgeführt habe, zeigen die Dimethylamidophenole der *o*- und *p*-Reihe ein ganz anderes Verhalten, indem sie mit Acetessigester und alkoholischem Chlorzink kein oder möglicherweise nur minimale Mengen Cumarin geben³⁾.

¹⁾ Diese Berichte 16, 1949.

²⁾ Diese Berichte 30, 277.

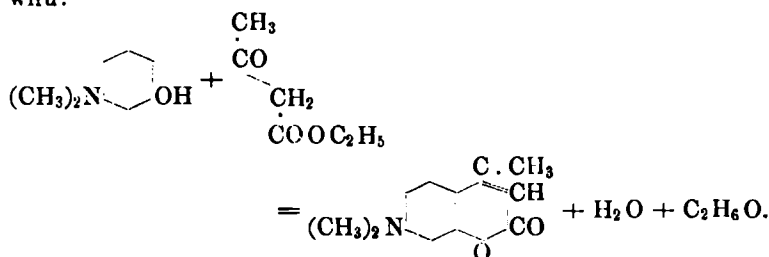
³⁾ Griess, diese Berichte 13, 246, welcher sich eingehender mit den Methylderivaten der Amidophenole beschäftigte, hat *o*-Dimethylamidophenol beschrieben, die *p*-Verbindung hat er aber nicht erhalten. Die Darstellung des *p*-Dimethylamidophenols gelang folgendermaassen ohne Schwierigkeiten: 50 g *p*-Amidophenol wurden mit 200 g Jodmethyl, 130 g Soda und 750 g Wasser 6–8 Stunden unter Rückfluss erwärmt und dann kalt filtrirt. Als hierauf das Filtrat auf ca. 300 ccm eingeeengt wurde, krystallisirten beim Erkalten etwa 80 g des auch von Griess erwähnten Trimethylphenolammoniumjodids aus. Dieses wurde aus Alkohol unter Zusatz von Aether umkrystallisirt und der trocknen Destillation bei 30 mm Druck unterworfen. Dabei wurde zuerst Jodmethyl abgespalten und nachher ging ein farbloses Oel über, welches leicht erstarrte. Es bestand aus einem Gemenge von Dimethylamidophenol mit sehr wenig Dimethylamidoanisol, welches Letzteres Griess bei der trocknen Destillation unter Luftdruck als alleiniges Product erhalten hatte. Zur Trennung wurde mit verdünnter Natronlauge behandelt, von dem darin unlöslichen Anisol abfiltrirt und aus dem alkalischen Filtrat mit Kohlensäure das Phenol ausgefällt. Es wurde in Aether aufgenommen

Daraus geht hervor, dass auch bei den Dimethylamidophenolen nur die Metaverbindung mit Acetessigester glatt ein Cumarin liefert. Wie das *m*-Dimethylamidophenol verhält sich die Diäthylverbindung. Der Acetessigester kann durch seine Substitutionsproducte ersetzt werden.

p-Dimethylamido- β -methylumbelliferon,

welches in glatter Reaction aus *m*-Dimethylamidophenol und Acetessigester entsteht und leicht in beliebigen Mengen dargestellt werden kann, wurde zur Feststellung der allgemeinen Eigenschaften der basischen Cumarine zuerst ausführlicher studirt. Die bisher bekannten basischen Cumarine, das *m*-Amidocumarin von Frapolli und Chiozza¹⁾, und zwei Amidomethoxycumarine von Biginelli²⁾, sind in dieser Hinsicht noch nicht bearbeitet worden. Die Resultate der von Hrn. Max Schaal³⁾ ausgeführten Untersuchung sind die folgenden:

Die Bildung der Verbindung erfolgt jedenfalls in der Weise, dass zuerst die Ketogruppe des Acetessigesters in *o*-Stellung zur Hydroxylgruppe des *m*-Dimethylamidophenols eingreift und dann unter Austritt von Wasser und Alkohol der Cumarinring geschlossen wird:



Die Verbindung des Ketonkohlenstoffatoms des Acetessigesters mit dem Benzolring kann an zwei Stellen stattfinden, entweder in der *o*-Stellung zur Dimethylamidogruppe oder in der *p*-Stellung dazu. Der letztere, in obiger Gleichung dargestellte Fall, in welchem die Dimethylamidogruppe die Umbelliferonstellung hat, ist der zutreffende, weil nach Versuchen des Hrn. Otto Schwarz das näm-

und schliesslich im Vacuum destillirt. In frisch destillirtem Zustande farblose, an der Luft rasch dunkel werdende Krystalle. Schmp. 74.—76°, Sdp. 165° bei 30 mm.

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ON}$. Ber. C 70.1, H 8.0, N 10.2.

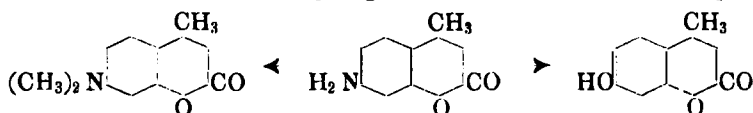
Gef. „ 70.0, „ 8.1, „ 10.5.

¹⁾ Ann. d. Chem. 95, 253. Siehe auch Gattermann, diese Berichte 27, 1937, und Tage, Beilstein II, 1631.

²⁾ Centralblatt 68 [1897, II], 1147.

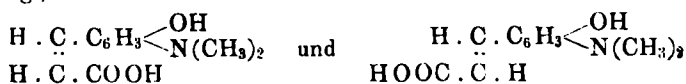
³⁾ Ueber basische Cumarine, Dissertation, Tübingen 1898.

liche Dimethylamidocumarin entsteht, durch Methylierung des Amidocumarins, welches durch salpetrige Säure in Umbelliferon übergeht:



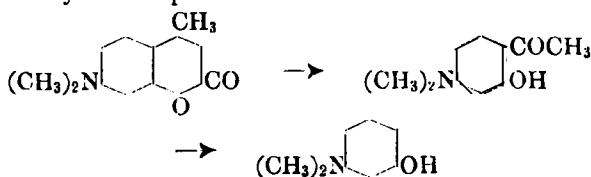
Die Stellung der stickstoffhaltigen Gruppe im Dimethylamido- β -methylcumarin sollte anfänglich nach der Methode ermittelt werden, welche v. Pechmann und Duisberg beim β -Methylumbelliferon angewandt haben. Darnach war der Cumalinring zu sprengen, die entstehende Oxyzimmtsäure im Hydroxyl zu methylieren und dann zu einer substituirten Benzoësäure abzuoxydiren. Dieses Ziel konnte aber nicht erreicht werden, weil das Amidocumarin gegen Kali oder gegen Kali und Jodmethyl ein ganz anderes Verhalten als Cumarin und die Oxycumarine zeigt. Zwar kann es beim Kochen mit Kali in das Salz der Cumarinsäure verwandelt werden, was daraus folgt, dass es dabei in Lösung geht, aber Säuren fallen daraus unverändertes Cumarin. Ebenso wenig wie die Ueberführung in die Cumarinsäure gelang die gleichzeitige Alkylierung der Hydroxylgruppe.

Das verschiedene Verhalten der Oxycumarine und des Dimethylamidocumarins in der Neigung zur Bildung der stabilen Cumarsäure findet eine einfache Erklärung, wenn man die Isomerie der *o* Cumarsäure und der Cumarinsäure sterisch auffasst. Bei der Oxycumarinsäure erscheinen dann Cis- und Trans-Form ungefähr gleich begünstigt, von den zwei stereoisomeren Amidocumarinsäuren



kann aber die erstere, die Cisform, in Folge der Affinität zwischen Carboxyl- und Dimethylamido-Gruppe, die stabilere sein und dadurch das Auftreten der nicht zur Lactonbildung geeigneten Transform, d. h. der beständigen Cumarsäure, erschwert oder verhindert werden.

In der Kalischmelze liefern die Cumarine bekanntlich das zu Grunde liegende Phenol, Umbelliferon z. B. giebt Resorcin. Aus den im Cumarinring β -alkylieren Cumarinen entstehen ausserdem Oxyketone, aus β -Methylumbelliferon z. B. erhält man Resacetophenon. Ein analoges Verhalten zeigt das Dimethylamido- β -methylcumarin, aus welchem in der Kalischmelze Dimethylamidooxyacetophenon und Dimethylamidophenol entstehen:



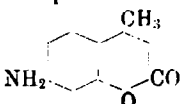
Die Ketonbildung tritt jedoch in dem Maasse zurück, dass die geringen zugänglichen Mengen zur Ermittlung der relativen Stellung der Dimethylamidogruppe durch Abbau zu einer substituirten Benzoësäure unzureichend waren. Als Hauptproduct der Reaction trat vielmehr eine schön krystallisirende, sehr beständige Verbindung auf, welche noch nicht aufgeklärt ist; den Analysen zu Folge ist sie ein doppelmolekulares Hydrocumaronderivat. Näheres darüber findet sich in der folgenden Mittheilung.

Eine weitere charakteristische Reaction des Cumarins besteht in der Fähigkeit, an die Aethylenbindung des Lactouringes Brom zu addiren; das Additionsproduct geht durch einmalige Bromwasserstoffabsplaltung in Bromcumarin und dieses durch nochmaligen Bromwasserstoffverlust bekanntlich in Cumarilsäure über. Diese Reactionen sind auf das Dimethylamidocumarin übertragen und daraus ein Dibromid, ferner Dimethylamido- β -methylbromcumarin, Dimethylamido- β -methylcumarinsäure und daraus Dimethylamido- β -methylcumaron erhalten worden.

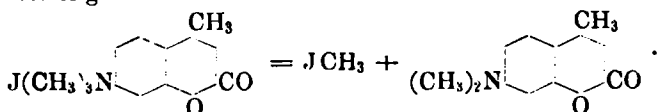
Salpetersäure verwandelt das Dimethylamidocumarin in gelbe Nitroderivate.

p-Amido- β -methylcumarin.

Während *m*-Monomethylamidophenol wie die Dimethylverbindung mit Acetessigester ohne Nebenreactionen zu einem Cumarin condensirt werden kann, liefert *m*-Amidophenol nach Versuchen des Hrn. Otto Schwarz¹⁾ zwar ebenfalls ein solches, jedoch neben einer Anzahl von anderen Reactionsproducten.

In dem Amidocumarin, , nimmt die Amido-

gruppe die Umbelliferonstellung ein, weil es durch salpetrige Säure in Umbelliferon übergeführt wird. Die Amidogruppe kann acyliert und (im Rohr) alkylirt werden. Mit Jodmethyl erhält man nicht ein Monomethylderivat, sondern selbst bei unzureichenden Mengen Jodmethyl, neben unveränderter Aminbase und etwas Dimethylproduct, das schön krystallisirende β -Methylcumarintrimethylammoniumjodid, welches bei der trocknen Destillation glatt in Jodmethyl und das Dimethylamido- β -methylcumarin aus Dimethylamidophenol und Acetessigester zerfällt:



¹⁾ Die Condensationsproducte von *m*-Amidophenol und Acetessigester. Dissertation, Tübingen 1899.

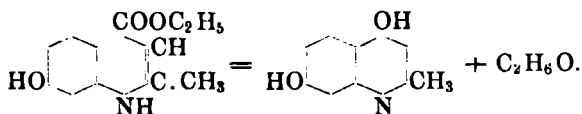
Ueber die Einwirkung von m-Amidophenol auf Acetessigester.

Es wurde eben angedeutet, dass bei der Einwirkung von *m*-Amidophenol auf Acetessigester ausser Amido- β -methylcumarin noch andere Producte entstehen. Auf dieses Verhalten musste man von vornherein gefasst sein, denn eine einfache Ueberlegung zeigt, dass das Amidophenol 1. als substituirtes Phenol, 2. als substituirtes Anilin und 3. gleichzeitig als substituirtes Phenol und substituirtes Anilin mit Acetessigester reagiren kann. Die Untersuchung hat Folgendes ergeben.

1. Als Phenol liefert das *m*-Amidophenol mit Acetessigester das eben discutierte *p*-Amido- β -methylcumarin.

2. Als Anilin führt es zu den Hydroxyderivaten der Substanzen, welche aus Anilin und Acetessigester erhalten worden sind. Diese Reaction kann auf dreierlei Weise verlaufen.

a) Nach Conrad und Limpach¹⁾ vereinigen sich Anilin und Acetessigester im Wasserbade zu Phenylamidocrotonsäureester, welcher bei 250° unter Alkoholverlust in 4-Oxychinaldin verwandelt wird. *m*-Amidophenol sollte auf demselben Wege zu einem Dioxychinaldin führen. Unter der Einwirkung von alkoholischem Chlorzink entsteht dieser Körper aber nicht. Erwärmt man jedoch Amidophenol und Acetessigester für sich, so entsteht ein Oel, wahrscheinlich *m*-Oxyphenylamidocrotonsäureester, welcher bei höherer Temperatur unter Ringbildung in Alkohol und Dioxychinaldin zerfällt:



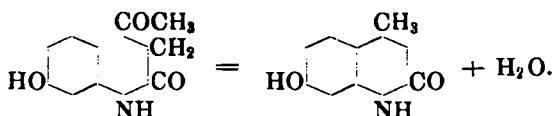
Das Carboxäthyl kann in zweierlei Weise in das Benzol eingreifen. Je nachdem dies in der *o*- oder *p*-Stellung zum Phenolhydroxyl geschieht, entsteht 4.5- oder 4.7-Dioxychinaldin. Letzterer Fall, welcher durch obige Gleichung veranschaulicht ist, hat auf Grund der Erfahrungen bei ähnlichen Condensationen die grössere Wahrscheinlichkeit für sich; in Ermangelung des experimentellen Nachweises wird die Verbindung vorläufig als 4.7-Dioxychinaldin bezeichnet.

b) Nach L. Knorr²⁾ entsteht bei 150° aus Anilin und Acetessigester Acetylacetanilid, welches durch concentrirte Schwefelsäure unter Alkoholabspaltung zu Lepidon condensirt wird. Ein ähnliches Verhalten zeigt *m*-Amidophenol gegen Acetessigester sowohl in Gegenwart von alkoholischem Chlorzink als beim Erhitzen auf 150° im Rohr, nur mit dem Unterschiede, dass die Reaction ohne dauernde

¹⁾ Diese Berichte 20, 944.

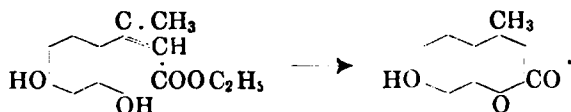
²⁾ Ann. d. Chem. 236, 69.

Bildung eines Zwischenproductes gleich bis zu einem Oxylepidon fortschreitet, wie dies Besthorn und Byvanck¹⁾ auch bei dem *m*-Phenylendiamin constatirt haben. Man wird aber annehmen können, dass — wenigstens in Abwesenheit von Chlorzink — intermediär *m*-Oxyacetylacetanilid entsteht und dieses weiter unter Wasseraustritt zum Oxylepidon condensirt wird:



Die Ringbildung kann auch hier in zweierlei Weise stattfinden, je nachdem die Carbäthoxylgruppe in *o*- oder *p*-Stellung zum Phenolhydroxyl in den Benzolkern eingreift. Wahrscheinlicher ist der durch vorstehende Gleichung dargestellte letztere Fall, für welchen sich auch Besthorn und Byvanck bei der analogen Reaction zwischen *m*-Phenylendiamin und Acetessigester ausgesprochen haben. Weil die Constitution des neuen Oxylepidons, welches schon von Besthorn und Byvanck aus Amidooxylepidin und salpetriger Säure erhalten worden ist, noch nicht mit der nöthigen Sicherheit festgestellt ist, wird es einstweilen als 7?-Oxylepidon bezeichnet werden. Hr. Fritz Dempwolff ist damit beschäftigt, die Formel nachzuweisen. Die Bezeichnung Oxylepidon verdient wegen der Aehnlichkeit der Verbindung mit Carbostyryl vor dem Namen Dioxylepidin den Vorzug.

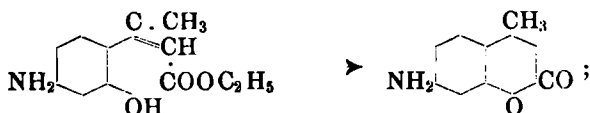
c) Das 7?-Oxylepidon entsteht, wie schon angeführt, auch beim Kochen von *m*-Amidophenol und Acetessigester mit alkoholischem Chlorzink. Weil dabei die intermediäre Entstehung eines Anilids wenig für sich hat, verläuft die Reaction wahrscheinlich ähnlich wie bei der Umbelliferonsynthese aus Resorcin und Acetessigester, und bei der Amidocumarinbildung aus Amidophenol und Acetessigester. Bei der Umbelliferonsynthese greift die Ketogruppe des Esters zuerst in den Benzolring, und zwar in *o*-Stellung zu der einen und in *p*-Stellung zu der anderen Hydroxylgruppe ein unter Bildung einer Dioxyzimmtsäure, welche unter Alkoholverlust in β -Methylumbelliferon übergeht:



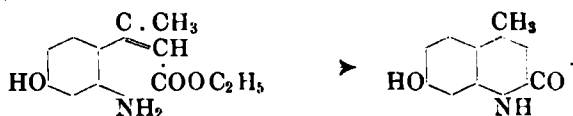
Bei dem *m*-Amidophenol ist zweierlei möglich. Greift die Ketogruppe des Acetessigesters in *o*-Stellung zum Hydroxyl und in

¹⁾ Diese Berichte 31, 798.

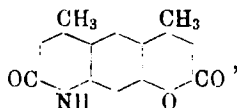
p-Stellung zur Amidogruppe ein, so entsteht eine Amidooxyzimmtsäure, welche durch Ringbildung zum Amidocumarin führt:



tritt das Ketonkohlenstoffatom des Acetessigesters dagegen in die *o*-Stellung zur Amidogruppe und zwar an das zum Hydroxyl *p*-ständige Kohlenstoffatom des Benzolrings, so entsteht eine stellungsisomere Amidooxyzimmtsäure, welche unter Ringschluss in β -Oxylepidon verwandelt wird:



3. Die Vermuthung, dass unter der Einwirkung von alkoholischem Chlorzink Cumarin- und Lepidon-Synthese gleichzeitig stattfinden, z. B. unter Bildung eines Oxychinocumarins,



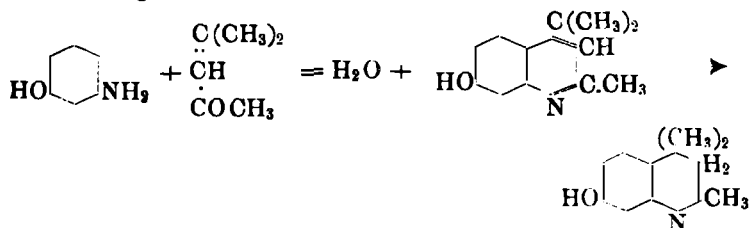
hat sich nicht bestätigt. Vergeblich wurde auch versucht, Dioxychinaldin und Oxylepidon mit Acetessigester zu einem Cumarin zu condensiren. Amido- β -methylcumarin wirkt dagegen auf Acetessigester ein, vielleicht nach dem Mechanismus der Lepidonsynthese, jedoch ist die Reaction noch nicht gründlich untersucht worden.

Dihydrochinolinderivate.

Während somit beim Kochen von *m*-Amidophenol und Acetessigester mit alkoholischem Chlorzink die einfache Combination der Cumarin- und Lepidon-Synthese ausbleibt, konnten zwei andere Reactionen beobachtet werden, welche nicht vorauszusehen waren und zu Verbindungen führen, die nach ihrer Entstehung als Derivate des Dihydrochinolins betrachtet werden können.

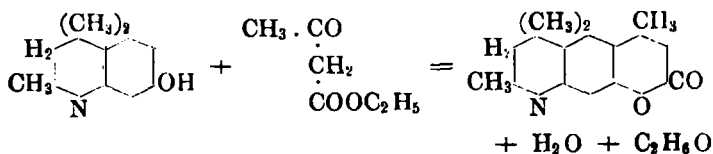
Einer dieser Körper ist als 2.4.4-Trimethyl-7?-oxy-3.4-dihydrochinolin zu bezeichnen. Er entsteht durch Vereinigung von 1 Mol. Amidophenol und 2 Mol. Acetessigester unter Austritt von Wasser, Alkohol und Kohlendioxyd. Da er auch durch kurzes Erwärmen von Mesityloxyd mit *m*-Amidophenol erhalten werden kann, so erklärt sich seine Bildungsweise am einfachsten folgendermaassen. Der Acetessigester erleidet die Ketonspaltung, das gebildete Aceton wird zu Mesityloxyd condensirt und dieses vereinigt sich mit

dem Amidophenol zu einem Anil, welches sich in das Dihydrochinolin-derivat umlagert¹⁾:



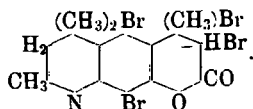
Zu dieser Formel ist zu bemerken, dass der Ringschluss auch in der *o*-Stellung zum Hydroxyl stattfinden kann, was indessen weniger wahrscheinlich ist.

Die Verbindung besitzt basische und saure Eigenschaften und ist beständig gegen kochende Säuren, weshalb sie nicht mehr das Anil sein kann. Gegen Acetessigester verhält sie sich wie ein Phenol und lässt sich damit leicht zu einem Cumarin condensiren, welches sich auch schon beim Kochen von *m*-Amidophenol und Acetessigester mit alkoholischem Chlorzink bildet.



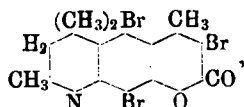
Freilich kann der Acetessigester statt in der *p*-Stellung zum Stickstoffatom des Chinolinringes, wie hier veranschaulicht ist, auch in der *o*-Stellung dazu in den Benzolring eintreten, doch verdient der durch die obige Formel dargestellte Fall den Vorzug. Die Verbindung wird als 2.4.4-Trimethyl-3.4-dihydrochino- β -methylecumarin bezeichnet werden.

Das neue complicirte Cumarin verhält sich wie die bekannten basischen Cumarine und bildet blau fluorescirende Lösungen. Brom wird gleichzeitig addirt und substituiert unter Bildung eines Dibromdibromides, des Trimethyldihydrochinodibrom- β -methylecumarindibromides,

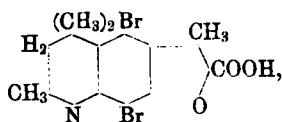


¹⁾ Diese Reaction des Mesityloxyds und des sich ähnlich verhaltenden Acroleins, wobei schön krystallisirende Körper erhalten werden können, soll weiter untersucht werden.

In dieser Formel haben die zwei substituierend eingetretenen Bromatome ihre Stellung im Benzolring erhalten, weil sie durch kochendes Alkali nicht angegriffen werden. Aus dem Cumalinring wird durch dieses Reagens Bromwasserstoff abgespalten, wobei zuerst Trimethyldihydrochinotribrom- β -methyleumarin,



entsteht, das dann schliesslich in Trimethyldihydrochinodibrom- β -methyleumarilsäure,



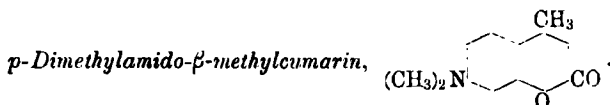
übergeht. Diese zerfällt beim Erhitzen, wobei aber nur so wenig des erwarteten Cumarons entstand, dass dieses nicht analysirt werden konnte. An der obigen Auffassung der Cumarilsäure ist aber trotzdem nicht zu zweifeln, denn sie kann wie eine Carbonsäure in ihren Ester verwandelt und aus diesem wieder regenerirt werden.

547. H. v. Pechmann und Max Schaal:

Studien über Cumarine. — II. Ueber das *p*-Dimethylamido- β -methyleumarin und einige Homologe.

[Aus dem chemischen Laboratorium der Universität Tübingen.]

(Eingegangen am 23. December.)



Diese Verbindung entsteht aus *m*-Dimethylamidophenol und Acetessigester unter der Einwirkung aller gebräuchlichen Condensationsmittel, aber meist nur in Spuren, welche indessen an der Eigenschaft des Cumarins, Lösungsmitteln, wie z. B. Aether, blaue Fluorescenz zu ertheilen, leicht erkannt werden können. Befriedigende Ausbeuten erhält man bei Anwendung von alkoholischer Chlorzinklösung als Condensationsmittel.

Zur Darstellung werden 100 g *m*-Dimethylamidophenol und 110 g Acetessigester (d. i. ca. 20 pCt. mehr als die auf 1 Molekül berechnete Menge) mit einer Auflösung von 50 g wasserfreiem Zinkchlorid in 200 g Alkohol 7 Stunden am Rückflusskühler gekocht und