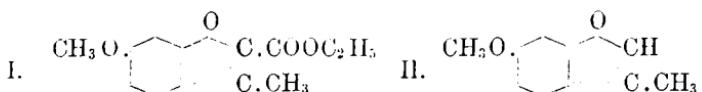


139. St. v. Kostanecki und J. Tambor: Studien in der Cumarangruppe. II.

(Eingegangen am 1. März 1909.)

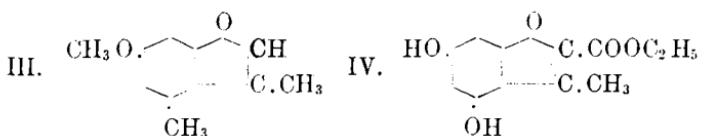
Da für den Ausbau der Catechingruppe Methoxycumarane erforderlich sind<sup>1)</sup>, so haben Kostanecki und Lampe<sup>2)</sup> systematische Studien unternommen, um diese bis dahin unbekannte Körperklasse zugänglich zu machen.

Sie ließen zunächst nach den Angaben von Hantzsch  $\alpha$ -Chloracetessigester auf Resorcin einwirken und methylierten den entstandenen 5-Oxy-2-methylcumarilsäureäthylester mit Dimethylsulfat. Der 5-Methoxy-2-methyleum:cumarsäureäthylester (I) ging alsdann bei der Verseifung und Kohlendioxyd-Abspaltung in das 5-Methoxy-2-methylcumaron (II) über, welch letztere Verbindung bei der Reduktion mit Natrium und Alkohol das 5-Methoxy-2-methylcumaran ergab.



Wie weiter unten gezeigt werden soll, lässt sich ebenso leicht durch Einwirkung von  $\alpha$ -Chloracetessigester auf Orcin das 5-Methoxy-2,3-dimethylcumaron (III) erhalten. Schwierigkeiten begegneten wir nur bei der Reduktion dieser Verbindung zum 5-Methoxy-2,3-dimethylcumaran, indem auch bei wiederholter Behandlung mit metallischem Natrium und Alkohol fast alles 5-Methoxy-2,3-dimethylcumaron unverändert zurückgewonnen wurde.

Die Einwirkung von  $\alpha$ -Chloracetessigester auf Phloroglucin verläuft hingegen viel weniger glatt als in den eben besprochenen Fällen; der von Lang<sup>3)</sup> bereits beschriebene 3,5-Dioxy-2-methylcumarilsäureäthylester (IV) entsteht nur in geringer Ausbeute.



Da uns aber gerade die Methoxycumarone mit einem Phloroglucin-kerne wegen ihres Zusammenhangs mit dem Catechin interessierten, so haben wir uns die Frage vorgelegt, ob sich für die Gewinnung solcher Methoxycumarone nicht besser die Rössingsche Cumaronsyn-

<sup>1)</sup> Kostanecki, Lampe und Marschalk, diese Berichte **40**, 3660 [1907].

<sup>2)</sup> Diese Berichte **41**, 1330 [1908]. <sup>3)</sup> Diese Berichte **19**, 2934 [1886].

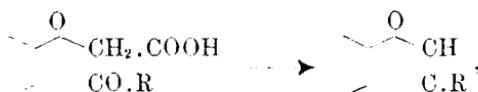
these verwerten lassen würde. — Im Jahre 1884 hat nämlich Rössing<sup>1)</sup> durch Einwirkung von Chloressigsäure auf Salicylaldehyd *o*-Aldehydo-phenoxyessigsäure (V) erhalten, welche beim Kochen mit Essigsäure-anhydrid und entwässertem Natriumacetat in Cumaron überging:



In analoger Weise lässt sich ferner, wie Dumont und Kostanecki festgestellt haben, *p*-Methoxysalicylaldehyd in 5-Methoxycumaron (VII) überführen, nur muß man hier die Darstellung der entsprechenden *o*-Aldehydo-phenoxyessigsäure (VI) zweckmäßig ändern<sup>2)</sup>:



Auf Grund dieser Erfahrungen haben wir weitere Versuche angestellt, ob auch bei solchen Ketonsäuren, welche den obigen Aldehydsäuren analog gebaut sind, die gleiche Reaktion beim Erhitzen mit Essigsäureanhydrid und entwässertem Natriumacetat vor sich geht:

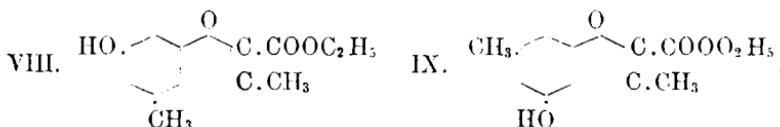


und haben in der Tat auf diesem Weg das 5-Methoxy-2-methyleumaron, das 5-Äthoxy-2-methyleumaron und das 5-Äthoxy-2-äthyleumaron erhalten.

Wir glauben somit, eine Methode in Händen zu haben, welche uns ermöglichen wird, alle bekannten *o*-Oxyketone in die entsprechenden Methoxycumarone überzuführen, und hoffen, über die im Gang befindlichen Versuche bald weitere Mitteilungen machen zu können.

#### Einwirkung von *α*-Chlor-acetessigester auf Orcin.

Theoretisch kann bei der Kondensation des *α*-Chloracetessigesters mit Orcin sowohl der 5-Oxy-2,3-dimethylcumarilsäureäthylester (VIII) als auch der 3-Oxy-2,5-dimethylcumarilsäureäthylester (IX) entstehen.



<sup>1)</sup> Diese Berichte 17, 2988 [1884]. <sup>2)</sup> Siehe die folgende Mitteilung.

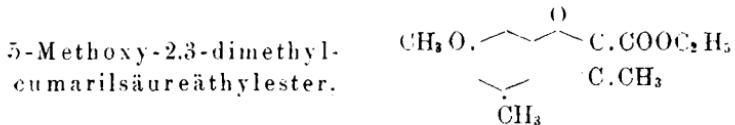
Wir formulieren vorläufig die weiter unten beschriebenen Verbindungen gemäß der Formel VIII, da wir sie für wahrscheinlicher halten.

### 5-Oxy-2,3-dimethyl-cumarilsäureäthylester (Formel VIII).

Man fügt zur konzentrierten Lösung von 4.6 g Natrium in Alkohol 25 g Orcin und hierauf sofort 33 g  $\alpha$ -Chloracetessigester hinzu, kocht bis zum Eintritt neutraler Reaktion auf dem Wasserbade und versetzt die stark eingegangene Lösung mit viel Wasser. Nach einigen Stehen filtriert man die ausgeschiedenen Krystalle ab, saugt sie aufporösem Porzellan ab und krystallisiert sie aus Alkohol um. Man erhält so weiße Nadeln, welche bei 212° schmelzen.

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4$ . Ber. C 66.67, H 5.98.

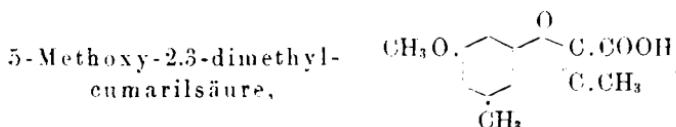
Gef. » 66.88, » 6.25.



In einem großen Kolben löst man 10 g 5-Oxy-2,3-dimethylcumarilsäureäthylester in siedendem Alkohol auf, stellt den Kolben unter einen gut wirkenden Abzug und setzt rasch 10 g kochend heißes Dimethylsulfat und 8 g heiße 50-prozentige Kalilauge hinzu. Es tritt eine stürmische Reaktion ein, die aber bald nachlässt. Nun schüttelt man einige Male kräftig um, macht die Flüssigkeit deutlich alkalisch und setzt viel Wasser zu. Der abgeschiedene 5-Methoxy-2,3-dimethylcumarilsäureäthylester wird zur Reinigung aus Alkohol umkristallisiert und in weißen Nadeln vom Schmp. 115—116° erhalten.

C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 66.74, H 6.45.

Gef. » 67,82, » 6,70.



Um den eben beschriebenen Ester zu verseifen, kocht man ihn unter gutem Umrühren in einer Porzellanschale mit starker Kalilauge (3:5). Es bildet sich allmählich das schwer lösliche Kaliumsalz der 5-Methoxy-2,3-dimethylcumarilsäure. Sobald eine herausgenommene Probe sich klar in Wasser löst, setzt man Wasser zu, kocht bis zur vollständigen Lösung und fällt die 5-Methoxy-2,3-dimethylcumarilsäure mit Salzsäure aus. Nach dem Umkristallisieren aus verdünntem Al-

kohol erhält man weiße Nadeln, welche bei 215° unter Gasentwicklung schmelzen.

$C_{12}H_{12}O_4$ . Ber. C 65.45, H 5.45.  
Gef. » 65.48, » 5.61.

5-Methoxy-2,3-dimethyl-cumaron (Formel III).

Erhitzt man die 5-Methoxy-2,3-dimethylcumarilsäure in einer Retorte, so entweicht stürmisch Kohlendioxyd, und es destilliert ein in dem Halse der Retorte bald erstarrendes Öl über, welches aus 5-Methoxy-2,3-dimethylcumaron und der unzersetzten Säure besteht. Die beiden Körper können durch Destillation mit Wasserdämpfen quantitativ von einander getrennt werden. Während die 5-Methoxy-2,3-dimethylcumarilsäure im Destillationskolben zurückbleibt, sammelt sich das 5-Methoxy-2,3-dimethylcumaron in der Vorlage als schöne, weiße Blättchen vom Schmp. 61–62°.

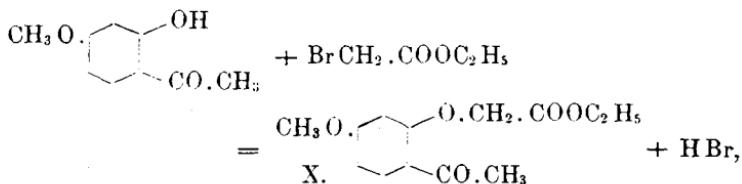
$C_{11}H_{12}O_2$ . Ber. C 75.00, H 6.82.  
Gef. » 74.84, 74.88, » 6.94, 6.91.

Das 5-Methoxy-2,3-dimethylcumaron krystallisiert aus verdünntem Alkohol in weißen glänzenden Blättchen, die nur einen äußerst schwachen, an Absinth erinnernden Geruch besitzen. Von reiner konzentrierter Schwefelsäure wird es mit schwach gelber Farbe aufgenommen; setzt man zu dieser Lösung eine Spur Eisenchlorid hinzu, so färbt sie sich intensiv rotviolett.

Einwirkung von Brom-essigsäureäthylester auf Päonol.

In eine alkoholische Lösung von 0.7 g metallischem Natrium wurden 5 g Päonol und 5 g Bromessigsäureäthylester eingetragen. Nach 12-stündigem Erhitzen auf dem Wasserbade war der Geruch des Bromessigsäureäthylesters verschwunden, und beim Einleiten von Wasserdampf ging zunächst der Alkohol, dann das unangegriffene Päonol weg, während der gebildete

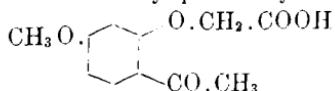
2-Acetyl-5-methoxy-phenoxyessigsäureäthylester (X):



im Destillationskolben zurückblieb. Er wurde zur Entfernung der letzten Spuren von Päonol mit verdünnter Natronlauge gewaschen und nach dem Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol in länglichen Blättchen vom Schmp. 78° erhalten.

$C_{13}H_{16}O_5$ . Ber. C 61.90, H 6.35.  
Gef. » 61.85, » 6.51.

2-Acetyl-5-methoxy-phenoxyessigsäure,



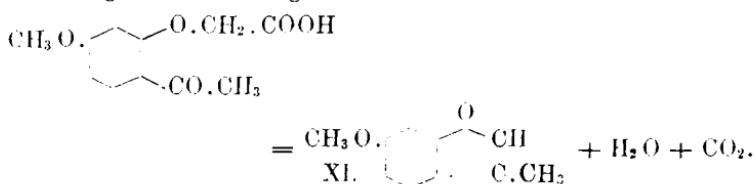
Um diese Verbindung darzustellen, braucht man nicht den eben beschriebenen Ester zu isolieren. Man versetzt die oben erwähnte Reaktionsflüssigkeit mit alkoholischer Kalilauge und erhitzt ca. 1 Stde. auf dem Wasserbade. Der überschüssige Alkohol wird alsdann durch Erwärmen auf dem Wasserbade verdampft und zu dem in Wasser gelösten Rückstand Salzsäure bis zur stark sauren Reaktion hinzugegeben. Den erhaltenen Niederschlag filtriert man ab, löst ihn in wenig verdünnter Natronlauge und leitet Kohlendioxyd ein. Hierdurch wird das Päonol in Freiheit gesetzt und kann durch Ausschütteln mit Äther beseitigt werden. Beim Ansäuern der wässrigen Lösung fällt die 2-Acetyl-5-methoxy-phenoxyessigsäure aus und wird am besten aus kochendem Wasser umkristallisiert. Sie bildet lange Spieße oder dicke, körnige Krystallchen. Die lufttrockne Substanz enthält 1 Mol. Krystallwasser, welches sie beim Erhitzen auf 70° verliert.

$C_{11}H_{12}O_5 + H_2O$ . Ber. C 54.54, H 5.79.  
Gef. » 54.42, 54.17, » 5.89, 6.08.

$C_{11}H_{12}O_5 + H_2O$ . Ber.  $H_2O$  7.44. Gef.  $H_2O$  7.65.

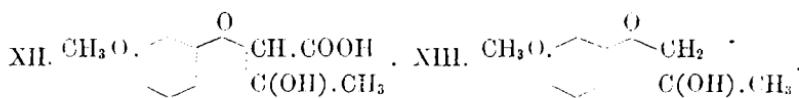
$C_{11}H_{12}O_5$ . Ber. C 58.93, H 5.36.  
Gef. » 58.82, » 5.50.

Der Schmelzpunkt der wasserfreien Säure liegt bei 132°. Kocht man nun die 2-Acetyl-5-methoxy-phenoxyessigsäure (1 Tl.) mit Essigsäureanhydrid (10 Tln.) und entwässertem Natriumacetat (3 Tlu.) etwa 1/2 Stde. auf dem Drahtnetz, gießt die Lösung in Wasser und leitet nach Zerstörung des Essigsäureanhydrids Wasserdampf ein, so destilliert in ganz guter Ausbeute 5-Methoxy-2-methyl-cumaron (XI) über, welches alle die von Kostanecki und Lampe<sup>1)</sup> festgestellten Eigenschaften besitzt, und aus der in Rede stehenden Säure entsprechend folgender Gleichung entstanden ist:



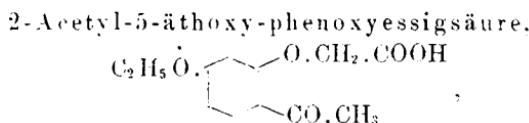
<sup>1)</sup> loc. cit.

Nach der von Rössing geäußerten Ansicht wäre diese Reaktion so zu interpretieren, daß zunächst unter Abspaltung von Wasser die 5-Methoxy-2-methylcumarilsäure entstanden wäre, welch letztere unter den gewählten Versuchsbedingungen in 5-Methoxy-2-methylcumaron und Kohlendioxyd zerfiele. Da jedoch die 5-Methoxy-2-methylcumarilsäure, wie wir uns überzeugt haben, auch bei 24-stündigem Erhitzen mit Essigsäureanhydrid und entwässertem Natriumacetat nur spurenweise 5-Methoxy-2-methylcumaron liefert, so erscheint es uns richtiger, bei der Überführung der 2-Acetyl-5-methoxyphenoxyessigsäure in 5-Methoxycumaron die intermediäre Entstehung der Verbindungen XII und XIII anzunehmen.



#### Einwirkung von Brom-essigsäureäthylester auf Resacetophenon-monoäthyläther.

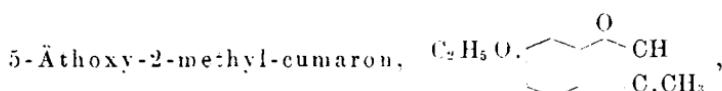
In ganz analoger Weise wurde auch durch Einwirkung von Bromessigsäureäthylester auf Resacetophenonmonoäthyläther die



erhalten. Dieselbe krystallisiert aus heißem Wasser ohne Krystallwasser und bildet zollange Spieße, welche bei 150° schmelzen.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_5$ . Ber. C 60.50, H 5.88.  
Gef. » 60.19, » 6.26.

Wenn man nun ein Gemisch von 1 Tl. 2-Acetyl-5-äthoxyphenoxyessigsäure, 10 Tln. Essigsäureanhydrid und 3 Tln. wasserfreien Natriumacetats  $\frac{1}{2}$  Stde. lang kocht, die Flüssigkeit danach in Wasser gießt, mit Natronlauge übersättigt und durch die Mischung, ohne sie zu filtrieren, sodann einen Strom von Wasserdämpfen leitet, so destilliert mit den letzteren das



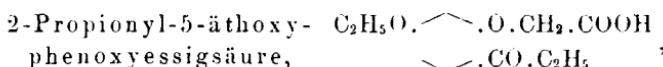
welches in der Vorlage als Öl sich ansammelt, bald jedoch zu weißen Blättchen erstarrt.

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$ . Ber. C 75.00, H 6.82.  
Gef. » 74.88, » 7.00.

Das 5-Äthoxy-2-methyleumaron besitzt einen starken, an Absinth erinnernden Geruch. Es destilliert unzersetzt bei 255° unter einem Druck von 719 mm und lässt sich aus verdünntem Alkohol umkristallisieren, indem es schöne Blättchen vom Schmp. 51—52° bildet. Gegen konzentrierte Schwefelsäure verhält es sich wie das 5-Methoxy-2-methyleumaron.

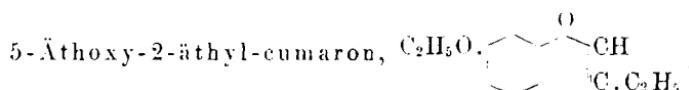
## Einwirkung von Brom-essigsäureäthylester auf Propionyl-resorciu-monoäthyläther.

Im Anschluß an die obigen Versuche hat Frl. B. Chaimowitsch das 5-Äthoxy-2-äthylcumaron aus Propionylresorcinnmonoäthyläther<sup>1)</sup> und Bromessigsäureäthylester synthetisiert. Die



bildet nach dem Umkristallisieren aus Wasser und dann aus verdünntem Alkohol lange, weiße, glänzende Nadeln, welche bei 125—126° schmelzen.

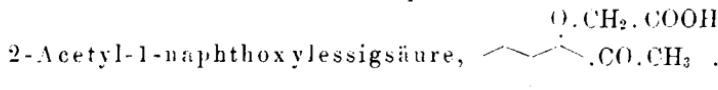
C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>. Ber. C 61.90, H 6.35.  
Gef. » 61.73, » 6.53.



Beim  $\frac{1}{2}$ -stündigen Erhitzen der eben beschriebenen Säure mit Essigsäureanhydrid und entwässertem Natriumacetat entsteht glatt das 5-Äthoxy-2-äthylcumaron, welches mit Wasserdämpfen leicht flüchtig ist und einen ähnlichen Geruch wie das 5-Methoxy-2-methylcumaron besitzt. Es krystallisiert aus verdünntem Alkohol in weißen Blättchen vom Schmp. 66—67°. Seine Lösung in reiner, konzentrierter Schwefelsäure ist farblos; versetzt man sie aber mit einer Spur Eisenchlorid, so erhält man eine violette Färbung, welche bei längerem Stehen blau wird.

$C_{12}H_{14}O_2$ . Ber. C 75.79, H 7.37.  
Gef. » 75.46, » 7.53.

## Einwirkung von Brom-essigsäureäthylester auf 2-Aceto-1-naphthol.



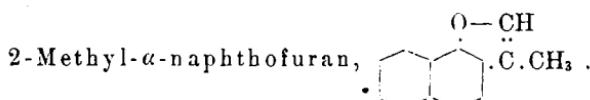
Für die Darstellung dieser Säure empfiehlt es sich, nach den Versuchen des Hrn. J. Glogowski auf 1 Mol. 2-Aceto-1-naphthol:

<sup>1)</sup> Kostanecki und Lloyd, diese Berichte **34**, 2947 (1901).

2 Atome Natrium und 2 Mol. Bromessigsäureäthylester anzuwenden. Die vom unangegriffenen 2-Aceto-1-naphthol durch Einleiten von Koblendioxyd in ihre alkalische Lösung befreite Säure krystallisiert aus verdünntem Alkohol in Blättchen, welche bei 130° schmelzen.

$C_{14}H_{12}O_4$ . Ber. C 68.85, H 4.91.

Gef. » 68.51, » 5.12.



Das 2-Methyl- $\alpha$ -naphthofuran (Schmp. 34—35°) ist bereits von Hantzsch<sup>1)</sup> im Anschluß an seine Synthesen in der Cumarongruppe mittels  $\alpha$ -Chloracetessigester dargestellt worden. Als Öl erhielt es später Stoermer<sup>2)</sup> durch Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure auf  $\alpha$ -Naphthacetol,  $C_{10}H_7 \cdot O \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH_3$ . Sehr schön bildet sich diese Substanz durch  $\frac{1}{2}$ -ständiges Erhitzen der 2-Acetyl-1-naphthoxylessigsäure (1 Teil) mit Essigsäureanhydrid (10 Teile) und entwässertem Natriumacetat (3 Teile). Beim Einleiten von Wasserdampf in die mit Natronlauge übersättigte Reaktionsflüssigkeit destilliert das 2-Methyl- $\alpha$ -naphthofuran als Öl über, welches bald zu einer weißen Krystallmasse erstarrt. Es schmilzt bei 38° und siedet bei 302—304° unter einem Druck von 720 mm. Seine grünlichgelbe Lösung in konzentrierter Schwefelsäure fluoresciert grün. Setzt man zu dieser Lösung eine Spur Eisenchlorid hinzu, so färbt sie sich grün und zeigt eine intensive, dunkelgrüne Fluorescenz.

$C_{13}H_{10}O$ . Ber. C 85.71, H 5.49.

Gef. » 85.33, » 5.71.

#### Einwirkung von $\alpha$ -Chlor-acetessigester auf Phloroglucin.

Entsprechend den Angaben von Lang haben wir  $\alpha$ -Chloracetessigester auf Phloroglucin einwirken lassen und den erhaltenen rohen 3.5-Dioxy-2-methylcumarilsäureäthylester (Formel IV) mit Dimethylsulfat methyliert. Aus dem alkaliunlöslichen Reaktionsprodukt ließ sich durch Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol ein in weißen Nadeln krystallisierender Körper isolieren, der bei 133—134° schmolz und nach der Analyse der

3.5-Dimethoxy-2-methyl-cumarilsäureäthylester (Formel XV) sein konnte.

$C_{14}H_{16}O_5$ . Ber. C 63.64, H 6.06.

Gef. » 63.54, » 6.52.

<sup>1)</sup> Diese Berichte 19, 1304 [1886]. <sup>2)</sup> Ann. d. Chem. 312, 313 [1900].

Wegen der schlechten Ausbeute mußten wir jedoch auf den Abbau dieses Esters zum 3,5-Dimethoxy-2-methylcumaron verzichten und suchten nun, zusammen mit Hrn. H. Schmid, zu der letzteren Verbindung unter Zugrundelegung der Rössingschen Synthese zu gelangen. Die

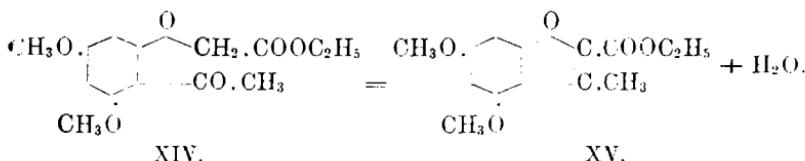
Einwirkung von Brom-essigsäureäthylester auf  
Phloracetophenon-dimethyläther

verläuft indessen etwas anders als bei Anwendung von Päonol oder von 2-Aceto-1-naphthol. Läßt man auf 1 Mol.-Gew. Phloracetophenondimethyläther 1 Atomgew. Natrium und 1 Mol.-Gew. Bromessigsäureäthylester einwirken, so erhält man nur unangegriffenen Phloracetophenondimethyläther zurück; wendet man hingegen 2 Atomgew. Natrium und 2 Mol.-Gew. Bromessigester an und kocht das Gemisch 12 Stunden auf dem Wasserbad, so resultiert ein alkaliunlöslicher Körper, der sich als identisch mit dem eben beschriebenen 3,5-Dimethoxy-2-methyl-cumarilsäureäthylester erwies.

$C_{14}H_{16}O_5$ . Ber. C 63.64, H 6.06.

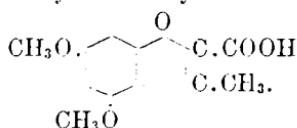
Gef. » 63.64, » 6.26.

Somit hat sich hier der aus Bromessigsäureäthylester und Phloracetophenondimethyläther primär gebildete 2-Acetyl-3,5-dimethoxy-phenoxyessigsäureäthylester (XIV) zum 3,5-Dimethoxy-2-methylcumarilsäureäthylester (XV) kondensiert:



Die Ausbeute an dem Ester läßt allerdings manches zu wünschen übrig; da man jedoch den unangegriffenen Phloracetophenondimethyläther durch Destillation im Dampfstrome wiedergewinnen kann, so gestaltet sich diese Darstellung des 3,5-Dimethoxy-2-methylcumarilsäureäthylesters zwar zu einer recht mühsamen, jedoch immerhin durchführbaren.

3,5-Dimethoxy-2-methyl-cumarilsäure,

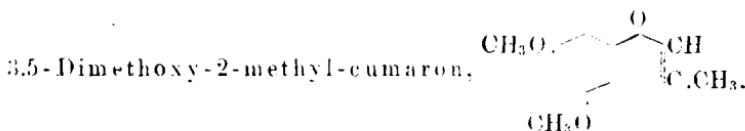


Die Verseifung des Esters vollzieht sich glatt, wenn man in seine alkoholische Lösung die doppelte Gewichtsmenge Kalihydrat einträgt

und das Gemisch etwa zwei Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. Nach der Verjagung des Alkohols fällt man die entstandene Säure mit Salzsäure, reinigt sie durch Lösen in Sodalösung und Ausfällen mit Salzsäure und krystallisiert sie schließlich aus ziemlich viel Alkohol um. Man erhält so feine, zu Rosetten zusammengruppierte Nadeln, welche bei 242° unter Gasentwicklung schmelzen. Ihre Lösung in reiner, konzentrierter Schwefelsäure ist farblos; setzt man aber eine Spur Eisenchlorid hinzu, so färbt sich die Schwefelsäurelösung schmutzig violettrot.

$C_{12}H_{12}O_5$ . Ber. C 61.01, H 5.08.

Gef. » 60.85, H 5.19.



Unterwirft man die 3.5-Dimethoxy-2-methyleumarinsäure der trockenen Destillation, so entweicht beim Schmelzen der Substanz stürmisch Kohlendioxyd, alsdann destilliert ein Öl über, welches infolge der mitgerissenen Säure milchig getrübt ist und beim Abkühlen strahlenförmig erstarrt. Man bringt das Destillat in einen Kolben, übergießt es mit verdünnter Natronlauge und leitet Wasserdampf ein. In der Vorlage sammelt sich ein Öl, welches in der Kälte zu weißen Krystallen erstarrt. Nach dem Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol erhält man ziemlich große, zusammen gewachsene Prismen vom Schmp. 39°. Beim Betupfen mit konzentrierter Schwefelsäure färben sich die Krystalle orange und liefern eine gelbe Lösung, welche auf Zusatz von einer Spur Eisenchlorid hell olivengrün wird. Im Gegensatz zum 5-Methoxy-2-methyleumaron ist das 3.5-Dimethoxy-2-methyleumaron geruchlos. Es siedet bei 283° unter einem Druck von 714 mm.

$C_{11}H_{12}O_3$ . Ber. C 68.75, H 6.25.

Gef. » 68.44, 68.64, » 6.30, 6.35.

Die Reduktion dieser Verbindung zum 3.5-Dimethoxy-2-methyleumaron bietet zurzeit noch Schwierigkeiten. Bei Anwendung von metallischem Natrium und Alkohol erhält man ganz ähnlich, wie bei dem aus rein dargestellten 5-Methoxy-2,3-dimethoxycumaron den größten Teil des Ausgangsmaterials unverändert zurück. Da indessen eine Synthese des 3.5-Dimethoxy-2-methyleumarans für die Chemie des Catechins von Bedeutung wäre, so soll versucht werden, die Reduktion des 3.5-Dimethoxy-2-methyleumarons doch zu erzwingen.

Bern, Universitätslaboratorium.