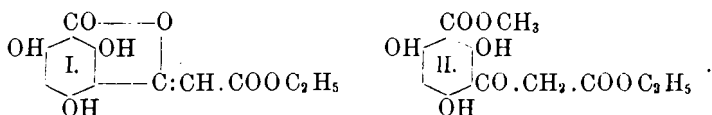


20. Adolf Sonn: Darstellung von Benzalverbindungen des 3(5)-Carbäthoxyl-4,6- β -trioxycumarins.

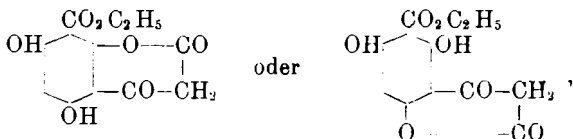
[Aus dem Chemischen Institut der Universität Königsberg i. Pr.]

(Eingegangen am 20. November 1916.)

Der Acetondicarbonsäureester kondensiert sich in Benzollösung durch Einwirkung von metallischem Natrium in der Wärme zu einem Phloroglucinderivat; es entsteht ein Lacton von der Zusammensetzung $C_{12}H_{10}O_7$, dem Jerdan¹⁾, der diesen Versuch vor längerer Zeit in Heidelberg auf Anregung von V. Meyer gemacht hat, die Struktur I gab.



Durch Erhitzen mit salzsäure-haltigen Alkoholen wird es zu den entsprechenden Säureestern aufgespalten. Zu synthetischen Zwecken versuchte ich, den Methyl ester, der nach Jerdan die Formel II besitzen sollte, durch starkes Alkali mit Aldehyden zu Benzylidenverbindungen zu kondensieren. Mit Anisaldehyd entstand auch ein orangegelber Benzalkörper, dessen Analyse aber statt auf die erwartete Formel $C_{21}H_{20}O_9$ auf die um die Elemente des Methylalkohols ärmere Formel $C_{20}H_{16}O_8$ (entsprechend der Gleichung $C_{13}H_{14}O_8 + C_8H_8O_2 = C_{20}H_{16}O_8 + H_2O + CH_3OH$) stimmte. Es lag nahe anzunehmen, daß durch das Alkali die Methyl estergruppe verseift und das Lacton regeneriert worden war. Ein Kondensationsversuch des ursprünglichen Lactons mit Anisaldehyd, der auch die Benzalverbindung ergab, bestätigte die Vermutung. Damit war aber die Jerdansche Lactonformel widerlegt, und es kam nach den Eigenschaften hauptsächlich nur die Struktur eines β -Oxy-cumarins:



in Frage.

Inzwischen haben nun schon H. Leuchs und R. Sperling²⁾, die das Jerdansche Lacton nach anderer Richtung hin untersuchten, die erste Formel vorgeschlagen.

¹⁾ Soc. 71, 1111 [1897]. ²⁾ B. 48, 138 [1915].

Sie erklärt gut die stark sauren Eigenschaften des Lactons: löslich in wäßrigem Natriumacetat; trotz der fast vollständigen Unlöslichkeit in Wasser gegen Lackmus sauer.

Durch Erhitzen mit starker Brom-¹⁾ oder Jodwasserstoffsäure wird das Carboxäthyl abgespalten, und man erhält eine Verbindung $C_9H_6O_3$, die demnach nur das 4.6- β -Trioxy-cumarin sein kann. Sie ist auch gegen Lackmus sauer und liefert mit Aldehyden Benzylidenverbindungen.

In Ergänzung der Arbeit von Leuchs und Sperling sollen später noch einige Phloroglucinderivate, die aus dem Jerdanschen Lacton erhalten wurden, beschrieben werden; sie begründen auch weiter die Cumarinstruktur des Lactons.

Das β -Oxy-cumarin und eine große Anzahl seiner Derivate sind von R. Anschütz²⁾ und seinen Schülern dargestellt worden; er nennt es Benzetetronsäure wegen seiner Ähnlichkeit mit der aliphatischen Tetronsäure und erteilt ihm die Enol-Formel C_6H_4 $\begin{matrix} \text{C(OH):CH} \\ \text{O} \text{---} \text{CO} \end{matrix}$. Da-

mit stimmen auch die meisten Derivate in ihren Eigenschaften überein. So geben sie mit Aldehyden die entsprechenden Benzylidenbis-tetronsäuren, ganz im Gegensatz zu dem Lacton nach Jerdan, das, soweit festgestellt, nur die einfachen Benzalverbindungen liefert.

Es wurde nun ferner gefunden, daß das Alkali für die Kondensation des Lactons mit Aldehyden durchaus entbehrlich ist; verreibt man die Komponenten bei Gegenwart von etwas Alkohol, so entsteht bald die orangegelbe Benzalverbindung. Für die Darstellung gibt man zu der heißen alkoholischen Lösung des Lactons den Aldehyd in geringem Überschuß; die Benzylidenverbindung scheidet sich meist sofort, zuweilen erst nach einigem Stehen, schön krystallisiert und in reiner Form ab.

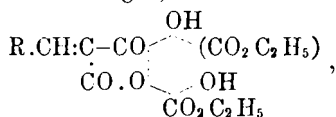
Es sind meist orangegelbe Körper, die sich mit konzentrierter Schwefelsäure und vorübergehend mit Alkali tief orange oder rot färben. Das Benzaldehyd-Kondensationsprodukt ist in Alkohol leicht löslich und bleibt beim Eindunsten über Schwefelsäure als harziges Öl zurück. Es wurde nicht weiter versucht, es krystallisiert zu erhalten.

Mit Eisessig und Zinkstaub reduziert, liefert der Benzalkörper leicht die schön krystallisierende, farblose Dihydroverbindung.

¹⁾ Leuchs und Sperling, B. 48, 146 [1915].

²⁾ A. 367, 169; 368, 23 [1901].

Die Benzylidenverbindungen,



sollen als Ausgangsmaterial zu Synthesen der in der Natur vorkommenden Oxy-styrylketone, wie Naringenin, Hesperitin usw., sowie von Flavon- und Flavonolverbindungen dienen.

p-Methoxy-benzal-4.6- β -trioxycumarin-3(5)-carbon-säureäthylester.

(R = CH₃O.C₆H₄). Zu 5 g Lacton nach Jerdan in 200 cem heißem abs. Alkohol gibt man 5 g Anisaldehyd, verdünnt durch einige Kubikzentimeter Alkohol: es entsteht sogleich ein dicker Brei von orangegelben Krystallen. Nach dem Abkühlen abgesaugt, mit Alkohol gewaschen und getrocknet, wog die Menge 4.75 g (66 % der Theorie.)

Das Produkt wurde aus 75 Tln. Eisessig in feinen, biegsamen Nadeln erhalten. Das Aussehen der Lösung mit den Krystallen erinnert an zerfaserte, feuchte Papiermasse. Sie wurden abgesaugt, die Mutterlauge durch Alkohol verdrängt, zunächst im Exsiccator, dann bei 100° im Vakuum getrocknet.

0.1650 g Sbst.: 0.3786 g CO₂, 0.0683 g H₂O.

C₂₀H₁₆O₈ (384.12). Ber. C 62.50, H 4.20.

Gef. » 62.58, » 4.63.

Die Verbindung schmilzt bei 208° (unkorr.) zu einer dunkelroten Flüssigkeit. Sie löst sich ziemlich leicht in heißem Benzol und Essigester, schwerer in Aceton, nur wenig in Alkohol. Die alkoholische Lösung färbt sich mit Eisenchlorid grün. In Äther, Petroläther und Wasser ist sie unlöslich. Mit Alkali färbt sie sich vorübergehend tief rot; von konzentrierter Schwefelsäure wird sie mit rotoranger Farbe aufgenommen.

Dihydro-anisal-4.6- β -trioxycumarin-3(5)-carbonsäure-äthylester.

Gibt man zu der Lösung der Anisalverbindung in heißem Eisessig Zinkstaub in kleinen Portionen, so entfärbt sich die tief orangegelbe Lösung sehr rasch; ein gelbgrünlicher Stich bleibt schließlich bestehen. Nach dem Abgießen oder Filtrieren fügt man zu der Lösung allmählich so viel heißes Wasser, bis die entstehende Trübung oben noch bestehen bleibt. Beim Abkühlen erhält man dann farblose, langgestreckte Tafeln. Für die Analyse wurden sie aus etwa der 50-fachen Menge Eisessig umkrystallisiert.

0.1506 g Sbst.: 0.3425 g CO₂, 0.0666 g H₂O.

C₂₀H₁₈O₈ (386.14). Ber. C 62.15, H 4.28.

Gef. » 62.03, » 4.95.

Aus den vereinigten Mutterlaugen fällt man das Gelöste durch Zusatz von viel Wasser aus. Die Ausbeute ist quantitativ.

Nach dem Umkrystallisieren aus Eisessig, woraus die Verbindung in großen, meist vielfach verwachsenen Tafeln krystallisiert, schmilzt sie bei 235° (unkorr.) unter Gasentwicklung. Sie ist leicht löslich in Essigester und Aceton, viel schwerer in Benzol und besonders in Alkohol, unlöslich in Äther, Petroläther und Wasser. Mit konzentrierter Schwefelsäure färbt sie sich orangerot. Die alkoholische Lösung wird durch Eisenchlorid grünschwartz gefärbt.

p-Oxybenzal-4.6- β -trioxycumarin-3(5)-carbonsäure-
äthylester.

(R = *p*-OH.C₆H₄). Zu 5 g Lacton in 180 ccm heißem abs. Alkohol gibt man 2.5 g *p*-Oxybenzaldehyd (ber. 2.3 g) in 10—15 ccm Alkohol. Die Lösung färbt sich tief orange, und sofort beginnt dann auch die Abscheidung des orangefarbigten Kondensationsprodukts, das sehr rasch die Flüssigkeit breiartig erfüllt. Die Ausbeute beträgt 4.5 g oder 65 % der Theorie. Auf Zusatz von viel Wasser (und etwas verdünnter Säure) fällt aus der Mutterlauge ein orangegelber Niederschlag; die Verbindung scheint vom Benzalkörper verschieden zu sein, wurde aber noch nicht näher untersucht.

Das orangefarbige Kondensationsprodukt ist ohne weiteres rein; es wurde für die Analyse im Vakuum bei 100° über Phosphorpent-oxid getrocknet.

0.1544 g Sbst.: 0.3476 g CO₂, 0.0560 g H₂O.

C₁₉H₁₄O₈ (370.11). Ber. C 61.60, H 3.81.

Gef. » 61.40, » 4.06.

Die *p*-Oxybenzalverbindung schmilzt bei 194—195° (unkorr.) zu roten Tröpfchen. Beim Übergießen mit Alkali färbt sie sich vorübergehend blutrot. Sie ist ziemlich leicht löslich in Aceton und Essigester, woraus sie beim Abkühlen in verfilzten, feinen Nadeln erhalten wird, aus heißem Eisessig krystallisiert sie in orangeroten, zu moosartigen Büscheln verwachsenen, kleinen Nadelchen. Sehr schwer löst sie sich in heißem Alkohol, Äther und Benzol, nicht in Petroläther und Wasser. Die Lösung in konzentrierter Schwefelsäure ist orangerot; die alkoholische Lösung färbt sich durch Eisenchlorid grüngelb. Die trockne Substanz wird beim Reiben stark elektrisch.

Dihydro-*p*-oxybenzal-4.6- β -trioxycumarin-3(5)-carbon-
säureäthylester.

Reduktion und Isolierung wie bei der Anisalverbindung.

Für die Analyse wurde aus der 50-fachen Menge Eisessig umkrystallisiert.

0.1511 g Sbst.: 0.3353 g CO₂, 0.0591 g H₂O.

C₁₉H₁₆O₈ (372.13). Ber. C 61.27, H 4.33.

Gef. » 60.52, » 4.38.

Die Verbindung schmilzt bei 215° (unkorr.) unter Schaumbildung. Sie krystallisiert in farblosen, häufig miteinander verwachsenen Platten. Sie ist leicht löslich in Essigester und Aceton, ziemlich in heißem Alkohol, sehr schwer dagegen in Wasser und Benzol und fast unlöslich in Äther und Petroläther. Sie löst sich in konzentrierter Schwefelsäure mit orangegelber Farbe; die alkoholische Lösung färbt sich mit Eisenchlorid olivgrün.

o-Oxybenzal-4.6- β -trioxycumarin-3(5)-carbonsäure-äthylester.

(R = (*o*)-HO.C₆H₄). Eine heiße Lösung von 0.5 g Lacton in 20 ccm absolutem Alkohol wird nach Zusatz von 0.5 g Salicylaldehyd kurz aufgeköcht. Aus der orangegelben Lösung scheidet sich beim Stehen eine gelbbraunliche Krystallmasse aus (0.4 g).

Für die Analyse wurde im Vakuum bei 100° getrocknet.

0.1559 g Sbst.: 0.3525 g CO₂, 0.0572 g H₂O.

C₁₉H₁₄O₈ (370.11). Ber. C 61.60, H 3.81.

Gef. » 61.67, » 4.11.

Die Salicylalverbindung schmilzt bei 180° (unkorr.) unter schwachem Schäumen und vorheriger Sinterung. Sie färbt sich mit Natronlauge vorübergehend tiefrot, schließlich gelb. In heißem Eisessig löst sie sich leicht und krystallisiert daraus beim Erkalten in fast farblosen, feinen Nadelchen, die zu dichten Büscheln verwachsen sind. Sie löst sich ziemlich leicht in Benzol, schwer in heißem Alkohol und Essigester und ist unlöslich in Äther, Petroläther und Wasser. Beim Übergießen mit konzentrierter Schwefelsäure färbt sie sich rotorange; die alkoholische Lösung wird durch Zusatz von Eisenchlorid rotbraun.

m-Methoxy-*p*-oxybenzal-4.6- β -trioxycumarin-3(5)-carbonsäure-äthylester.

R = C₆H₃(OH)⁴(OCH₃)³. Gibt man zu einer heißen Lösung von 1 g Lacton in 40 ccm absolutem Alkohol 0.5 g Vanillin, in einigen Kubikzentimetern Alkohol gelöst, so fällt nach wenigen Sekunden das orangerote Kondensationsprodukt feinkrystallinisch aus.

Für die Analyse wurde bei 100° im Vakuum getrocknet.

0.1548 g Sbst.: 0.3369 g CO₂, 0.0553 g H₂O.

C₂₀H₁₆O₉ (400.13). Ber. C 59.98, H 4.03.

Gef. » 59.36, » 4.00.

Die Verbindung schmilzt bei 247° (unkorr.) unter schwacher Gasentbindung zu einer roten Flüssigkeit. Mit Alkali gibt sie vorübergehend eine himbeerrote Färbung. Sie ist schwer löslich in heißem Eisessig, sehr schwer in Alkohol, Essigester und Aceton, so gut wie unlöslich in Benzol, Äther, Petroläther und Wasser. Sie krystallisiert in feinen Nadelchen, die zu garbenförmigen Bündeln verwachsen sind. Die Lösung in konzentrierter Schwefelsäure ist purpurrot; die alkoholische Lösung färbt sich mit Eisenchlorid olivgrün.

Methylen-*m, p*-dioxybenzal-4.6- β -trioxycumarin-3(5)-carbonsäureäthylester.

($R = (CH_2O)_3 \cdot C_6H_3$). Das orangegelbe Kondensationsprodukt aus Lacton (0.5 g) und Piperonal (0.3 g) scheidet sich schon nach einigen Sekunden aus der heißen alkoholischen Lösung in feinpulveriger Form aus. Ohne zu filtrieren, löst man in 50 ccm heißem Eisessig; beim Erkalten erhält man feine, büschelförmig verwachsene Nadeln.

Für die Analyse wurde im Vakuum bei 100° getrocknet.

0.0894 g Sbst.: 0.1968 g CO₂, 0.0320 g H₂O.

C₂₆H₁₄O₉ (398.11). Ber. C 60.29, H 3.55.

Gef. » 60.04, » 4.01.

Die Verbindung ist schwer löslich in Benzol, sehr schwer in Alkohol, Essigester und Aceton, so gut wie unlöslich in Äther, Petroläther und Wasser. Mit Alkali färbt sie sich vorübergehend orange. Sie schmilzt bei 200° (unkorr.) zu einer rotbraunen Flüssigkeit. In konzentrierter Schwefelsäure löst sie sich mit tief purpurroter Farbe auf; die alkoholische Lösung nimmt auf Zusatz von Eisenchlorid eine im durchfallenden Licht gelblichgrüne Färbung an.

o, p-Dioxybenzal-4.6- β -trioxycumarin-3(5)-carbonsäureäthylester.

($R = (OH)_2 \cdot C_6H_3$). Die Benzylidenverbindung aus Lacton und β -Resorcylaldehyd scheidet sich aus der alkoholischen Lösung nur ganz allmählich in Form bräunlichgelber, körniger Krystalldrusen aus.

Für die Analyse wurde im Vakuum bei 100° über Phosphor-pentoxyd getrocknet. Dabei fand unter Farbvertiefung zu Braunorange eine nicht unerhebliche Gewichtsabnahme statt; ob sie einem bestimmten Gehalt an Krystallwasser oder -alkohol entsprach, wurde nicht genau bestimmt.

0.1741 g Sbst.: 0.3788 g CO₂, 0.0610 g H₂O.

C₁₉H₁₄O₉ (386.11). Ber. C 59.05, H 3.66.

Gef. » 59.34, » 3.92.

Beim Erhitzen im Capillarrohr färbt sich die Verbindung oberhalb 200° unter Zersetzung immer dunkler, ohne bis gegen 300° zu schmelzen. In Alkohol, Essigester und Aceton ist sie schwer löslich, so gut wie unlöslich in Äther, Petroläther, Benzol und Wasser. Sie färbt sich mit konzentrierter Schwefelsäure orange, die alkoholische Lösung durch Eisenchlorid rotbraun. Aus Essigester erhält man feine, meist vielfach mit einander verwachsene Prismen. Mit Natronlauge gibt sie eine orangerote Färbung, die allmählich in orangegelb übergeht.

**21. Paul Rabe, Richard Pasternack und Karl Kindler:
Über die Synthese dem Chinin verwandter Stoffe.
(Über γ -Chinolyl-ketone. III.)**

[Aus dem Chemischen Staatslaboratorium zu Hamburg.]

(Eingegangen am 23. November 1916.)

Den in der vorliegenden Abhandlung beschriebenen Versuchen liegt ein biologisches Problem zugrunde. Nachdem die analytische Bearbeitung des Chinins durch die Untersuchungen von Rabe zum Abschluß gebracht war, machte der Chemiker dem Mediziner Platz zur Beantwortung der Frage: Wie erklärt sich die spezifische Wirkung des Chinins gegen Malaria? Ist die Wirkung an die Gegenwart bestimmter Atomgruppen geknüpft, und welche sind diese Atomgruppen? Dabei wird freilich der Mediziner die Hilfe des Chemikers nicht entbehren können, da seine Schlüsse mit Hilfe eines Vergleichsmaterials abgeleitet und auf ihre Richtigkeit hin geprüft werden müssen. Und noch ein weiteres Ziel schwebt dem Biologen vor Augen: Sollte es bei dem ausgeprägten Charakter und der vollen Kenntnis der Malaria auf der einen Seite, bei der typischen Wirkung und der erschlossenen Konstitution des Chinins auf der anderen Seite nicht möglich sein, zu erweisen, auf welchen physiologischen Vorgängen die Heilkraft dieses Medikamentes beruht?¹⁾

In seiner sein Lebenswerk zusammenfassenden Annalen-Arbeit hat Wilhelm Koenigs²⁾ einen Überblick über den damaligen Stand unserer Kenntnisse über die »physiologische Wirkung der Chinaalkaloide und ihrer Abbauprodukte« gegeben. Das war im Jahre 1906.

¹⁾ Rabe, Vortrag gehalten 1908 in der Naturwissenschaftlichen Gesellschaft zu Jena.

²⁾ A. 347, 143 [1906].