

eckigen Tafeln abschied. Beim Trocknen an der Luft verlor die Verbindung anscheinend Krystallbenzol und zerfiel zu einem kreidigen Pulver. Dieselbe Erscheinung zeigt auch das natürliche Iso-imperatorin. Das synthetische Cumarin (II) schmolz bei 108—109° und gab im Gemisch mit dem Naturstoff keine Depression des Schmelzpunkts. Ausb. 0.15 g.

3.906 mg Sbst.: 10.210 mg CO₂, 1.875 mg H₂O.

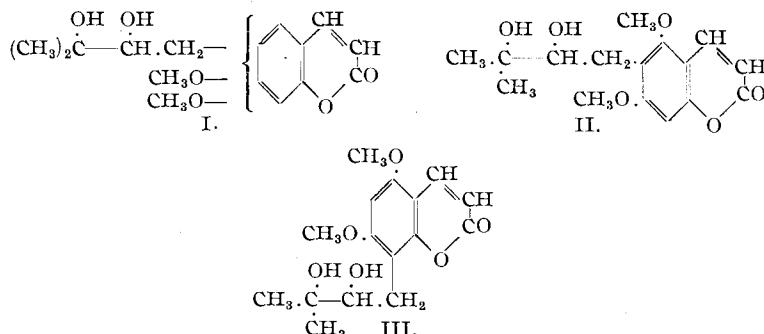
C₁₆H₁₄O₄. Ber. C 71.08, H 5.22. Gef. C 71.29, H 5.37.

Da durch die Arbeiten von E. Späth, F. Wessely und G. Kubiczek²⁾ die Synthese des Bergaptols durchgeführt worden ist, liegt in der mitgeteilten Darstellung des Isoimperatorins eine Totalsynthese dieses Naturstoffes vor. Späth und Kahovec¹⁾ haben durch Anlagerung von Sauerstoff an die Prenyl-Doppelbindung des natürlichen Iso-imperatorins mittels Benzopersäure das Oxypeucedanin erhalten. Durch die jetzt mitgeteilte Synthese des Isoimperatorins ist also auch das Oxypeucedanin synthetisch zugänglich.

13. Ernst Späth, Biman Bihari Dey und Elisabeth Tyray: Die Strukturformel des Toddalolactons (XLIV. Mitteil. über natürliche Cumarine).

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien u. d. Presidency College, Madras.]
(Eingegangen am 12. Dezember 1938.)

Für das Toddalolacton haben B. B. Dey und P. P. Pillay¹⁾ die Formel I wahrscheinlich gemacht. Kürzlich konnten nun E. Späth, B. B. Dey und E. Tyray²⁾ zeigen, daß sich dieser Naturstoff vom Phloroglucin ableitet und entweder die Formel II oder III besitzen muß. Dieser Beweis beruhte darauf, daß das Toddalolacton durch aufspaltende Methylierung mit Dimethylsulfat und Lauge in eine *o*-Methoxy-zimtsäure umgewandelt wurde, aus welcher durch Oxydation und nachfolgende Veresterung der Trimethyläther-phloroglucin-dicarbonsäure-dimethylester erhalten werden konnte. Zur Ermittlung der Stellung des Lactonringes gegenüber der aliphatischen Seitenkette wurde die gleiche Umwandlungsfolge auch mit der analogen *o*-Äthoxy-zimtsäure, die bei der aufspaltenden Äthylierung des Toddalolactons gewonnen wurde, vorgenommen. Dabei trat ein Monoäthyläther-dimethyläther-phloroglucin-dicarbonsäure-dimethylester vom Schmp. 90—91° auf, dessen Struktur für die



²⁾ B. 70, 243, 478, 1253 [1937].

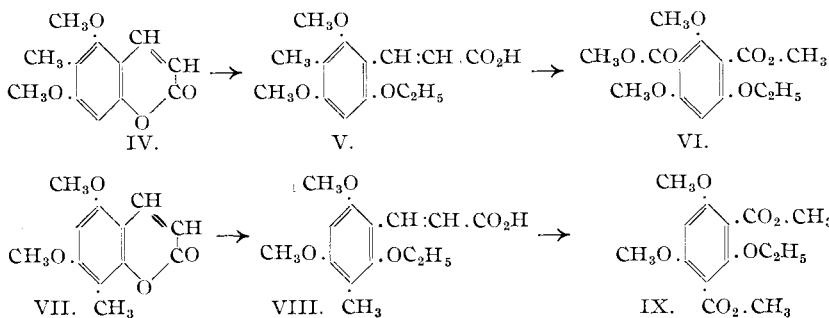
¹⁾ Arch. Pharmaz. 273, 223 [1935].

²⁾ B. 71, 1825 [1938].

Konstitution des Toddalolactons entscheidend sein mußte. Die Auswahl unter den beiden möglichen Formeln (VI und IX) des erhaltenen Abbauesters gelang damals nicht, obwohl diese Verbindung auf synthetischem Wege dargestellt werden konnte.

In der vorliegenden Arbeit haben wir eine neue eindeutige Synthese der beiden möglichen Monoäthyläther-dimethyläther-phloroglucin-dicarbonsäure-dimethylester (VI und IX) vorgenommen, indem wir 5,7-Dimethoxy-6-methyl-cumarin (IV) und 5,7-Dimethoxy-8-methyl-cumarin (VII) genau so wie das Toddalolacton der aufspaltenden Äthylierung unterwarfen und die erhaltenen α -Äthoxy-zimtsäuren (V und VIII) der Oxydation mit KMnO_4 unterzogen. Es ist klar, daß man aus IV zu einer Säure kommen muß, deren Dimethylester die Formel VI besitzt, während in analoger Weise das Cumarin VII zum Ester IX abgebaut werden kann.

Die beiden 5.7-Dimethoxy-methyl-cumarine (IV und VII) haben wir synthetisch erhalten, indem wir vom 2.4.6-Trioxo-toluol ausgingen; das letztere stellten wir nach einem verbesserten Verfahren aus Trotyl (2.4.6-Trinitro-toluol) dar. Das 2.4.6-Trioxo-toluol (*C*-Methyl-phloroglucin) kondensierten wir mit Äpfelsäure und Schwefelsäure zu einem Gemisch von 5.7-Dioxy-6-methyl-cumarin und von 5.7-Dioxy-8-methyl-cumarin. Bei wiederholter Behandlung mit Diazomethan ließ sich daraus eine Nichtphenol-Fraktion gewinnen, die auf die Dimethoxy-methyl-cumarine IV und VII aufgearbeitet wurde. Diese beiden Cumarine sind bekannt und wurden von A. Robertson und seinen Mitarbeitern³⁾⁴⁾ nach anderen Methoden synthetisch erhalten. Sie zeigten die von diesen Autoren angegebenen Eigenschaften und konnten überdies durch Mischproben mit Vergleichspräparaten identifiziert werden, für deren Überlassung wir Hrn. Prof. Robertson auch an dieser Stelle bestens danken möchten. Die englischen Autoren haben die Struktur dieser Cumarine durch die Art der vorgenommenen Synthese eindeutig bewiesen.



Bei der Oxydation der Zimtsäure VIII, welche aus dem 5.7-Dimethoxy-8-methyl-cumarin (VII, Schmp. 188—190°) erhalten wurde, entstand der bei 125—126° schmelzende 4.6-Dimethoxy-2-äthoxy-benzol-dicarbonsäure-(1.3)-dimethylester (IX), der schon wegen seines Schmelzpunkts

³⁾ A. Robertson u. T. S. Subramaniam, Journ. chem. Soc. London 1937, 286.

⁴⁾ J. C. Bell, A. Robertson u. T. S. Subramaniam, Journ. chem. Soc. London 1936, 627.

mit dem Abbauprodukt des Toddalolactons (Schmp. 90—91°) nicht identisch sein konnte. Hingegen ließ sich das 5,7-Dimethoxy-6-methyl-cumarin (IV) vom Schmp. 136—137° über die *o*-Äthoxy-zimtsäure V in den bei 89—90° schmelzenden 2,4-Dimethoxy-6-äthoxy-benzol-dicarbonsäure-(1,3)-dimethylester überführen, der durch die Mischprobe mit dem Abbauester identifiziert werden konnte. Da diesem also die Formel VI zukommt, ist die Seitenkette des Toddalolactons in der Stelle 6 des Cumarinringssystems angeordnet und die Formel II für das Toddalolacton eindeutig erwiesen.

Aus unseren neuen Versuchsergebnissen folgt auch die Konstitution des von uns²⁾ beschriebenen Monoäthyläther-phloroglucin-dicarbonsäure-diäthylesters (Schmp. 128—130°); er ist als 6-Äthoxy-2,4-dioxy-benzol-dicarbonsäure-(1,3)-diäthylester aufzufassen, da er bei der Methyllierung, Verseifung der Estergruppen und Wiederveresterung mittels Diazomethans in den Ester VI übergeht, mit dem er die Stellung der Äthoxylgruppe gemeinsam hat.

Beschreibung der Versuche.

Darstellung von Methylphloroglucin.

100 g Trotyl (Schmp. 82—83°) wurden mit 800 ccm Salzsäure (*d* 1.19) übergossen und mit 240 g Zinn-Plätzchen versetzt. Bald trat Reaktion ein, die durch ständiges Kühlen an der Wasserleitung gemäßigt wurde. Nach einiger Zeit schieden sich Krystalle eines Zwischenproduktes aus, die aber allmählich wieder in Lösung gingen. Nach beendeter Reduktion wurde noch 1 Stde. auf dem Wasserbade erhitzt, dann mit 12 l Wasser verdünnt und 12 Stdn. auf dem Wasserbade weiter erhitzt. Nun wurden nach und nach 780 g festes Kaliumbicarbonat zugegeben, um eine quantitative, leicht filtrierbare Zinnfällung zu erzielen. Diese Lösung wurde noch 24 Stdn. im Wasserbad erhitzt, schwach ammoniakalisch gemacht, klar abgesaugt, das Filtrat mit 6-*n*. HCl neutralisiert, mit 20 ccm 12-*n*. HCl angesäuert, mit NaCl gesättigt und mit Äther erschöpfend extrahiert. Der Ätherextrakt wurde in heißem Wasser gelöst, filtriert und zur Trockne gebracht. Das Rohprodukt wurde in Portionen zu 5 g bei 0.01 mm und 160—180° (Luftbad) sublimiert. Schmp. 212—214°; Ausbeute an sublimiertem 2,4,6-Trioxytoluol: 21 g (34% d. Th., bezogen auf das angewandte Trotyl).

Synthese des 5,7-Dimethoxy-8-methyl-cumarins (VII) und des 5,7-Dimethoxy-6-methyl-cumarins (IV).

8 g 2,4,6-Trioxytoluol und 9.8 g Äpfelsäure wurden fein gepulvert, gut gemischt und mit 20.6 ccm konz. Schwefelsäure 9 Min. auf 115° (Metallbad) erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in 5 l heißes Wasser eingegossen, 5 Min. zum Sieden erhitzt, heiß filtriert, abgekühlt und mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde gut getrocknet, 20 ccm absol. Methanol zugesetzt und 30 Stdn. mit ätherischer Diazomethan-Lösung (aus 60 ccm Nitrosomethylurethan) stehengelassen. Nach dem Abdampfen wurde in wenig Chloroform aufgenommen, 750 ccm Äther zugefügt und mit 0.5-proz. Kalilauge so lange ausgeschüttelt, bis eine Probe beim Ansäuern keine Fällung zeigte. Die ätherische Lösung hinterließ einen Rückstand, der bei 0.02 mm und 160—190° (Luftbad) überging (A). Die alkalische Lösung wurde angesäuert, mit Äther extrahiert und der Ätherextrakt wie oben methyliert und aufgearbeitet. Der nichtphenolische Anteil wurde mit A vereinigt; durch Um-

lösen aus Methanol, Hochvakuumdestillation und neuerliches Umlösen aus Methanol wurde das 5.7-Dimethoxy-8-methyl-cumarin rein erhalten (1.32 g). Schmp. 188—190°, im Gemisch mit einem Präparat der gleichen Konstitution (VII) von A. Robertson⁴⁾ trat keine Schmp.-Depression ein. Die methylalkohol. Mutterlauge wurde eingedampft und langsam bei 110—120° (Luftbad) unter 0.01 mm sublimiert. Schmp. nach dem Umlösen aus Wasser, dann aus Petroläther, schließlich aus Methanol unter Druck: 132—133° (fast rein); 0.170 g. Im Gemisch mit 5.7-Dimethoxy-6-methyl-cumarin (IV) von A. Robertson³⁾ trat keine Erniedrigung des Schmelzpunktes ein. Durch Methylierung der phenolischen Nebenprodukte mit Diazomethan können weitere Mengen des Cumaringemisches erhalten werden.

Darstellung von 2.4-Dimethoxy-6-äthoxy-benzol-dicarbonsäure-(1.3)-dimethylester und 4.6-Dimethoxy-2-äthoxy-benzol-dicarbonsäure-(1.3)-dimethylester.

0.170 g 5.7-Dimethoxy-6-methyl-cumarin wurden in 20 ccm 3-proz. warmer Natronlauge gelöst. Zu dieser Lösung wurden 12.36 ccm 10-proz. NaOH und 4 ccm frisch destilliertes Diäthylsulfat (20 Mol.) zugefügt, 7 Min. unter Rückfluß erhitzt und noch 4-mal mit den angegebenen Portionen 10-proz. Lauge und Diäthylsulfat behandelt, insgesamt also mit 100 Mol.; dann wurden 10 ccm 10-proz. Natronlauge zugegeben und noch 10 Min. auf dem siedenden Wasserbad zur Verseifung des Esters erhitzt. Die mit 14 ccm 6-n. HCl angesäuerte Lösung wurde über Nacht stehen gelassen, die weiße Fällung ausgeäthert und dem Äther durch 3-maliges Ausschütteln mit je 15 ccm 3-proz. Sodalösung die 2.4-Dimethoxy-6-äthoxy-3-methyl-zimtsäure (V) entzogen. Sie wurde durch Ansäuern mit HCl ausgefällt und wog nach dem Trocknen 0.185 g.

0.1 g dieser Zimtsäure wurde in 50 ccm 0.3-proz. Natronlauge gelöst und 2-proz. Kaliumpermanganat-Lösung in Portionen zu 0.5 ccm bei 50—60° zugefügt. Insgesamt wurden 18 ccm der Kaliumpermanganatlösung verbraucht, d. s. 9 O-Atome. Das MnO₂ wurde durch Einleiten von SO₂ gelöst, das überschüssige SO₂ nach Zusatz von HCl im Vak. vertrieben und die Lösung mit Äther extrahiert. Die äther. Lösung wurde mit Diazomethan versetzt, der Äther eingedampft und der Rückstand bei 0.01 mm und 150—170° (Luftbad) als farbloses Öl überdestilliert. Nach 2-maligem Umlösen aus Äther schmolz der 2.4-Dimethoxy-6-äthoxy-benzol-dicarbonsäure-(1.3)-dimethylester (VI) bei 89—90°. Im Gemisch mit einem durch Abbau des Toddalolactons erhaltenen Dimethyläther-äthyläther-phloroglucindicarbonsäure-dimethylester mit unbekannter Stellung der Äthoxygruppe gab dieser synthetische Ester keine Depression, so daß die Struktur des Abbauesters (VI) aufgeklärt ist.

1.470 mg Sbst.: 4.35 ccm $n/_{30}$ -Na₂S₂O₃.

C₁₄H₁₈O₇. Ber. Alkoxyl-O 26.83. Gef. Alkoxyl-O 26.31.

In völlig analoger Weise wurden 0.3 g 5.7-Dimethoxy-8-methyl-cumarin VII aufspaltend äthyliert (0.261 g 4.6-Dimethoxy-2-äthoxy-3-methyl-zimtsäure, VIII) und mit KMnO₄ oxydiert. Ausbeute an 4.6-Dimethoxy-2-äthoxy-benzol-dicarbonsäure-(1.3)-dimethylester (IX): 53.4 mg. Schmp. 125—126°.

3.309 mg Sbst.: 6.855 mg CO₂, 1.795 mg H₂O. — 1.447 mg Sbst.: 4.25 ccm $n/_{30}$ -Na₂S₂O₃.

C₁₄H₁₈O₇. Ber. C 56.35, H 6.07, Alkoxyl-O 26.83.

Gef. „, 56.50, „, 6.07, „, 26.11.