

Adipinoyldimalonester: Dieser Ester ist zuerst von J. Scheiber und P. Lungwitz¹²⁾ dargestellt worden, doch fehlen alle näheren Angaben über Ausbeute, Analysen oder Destillierbarkeit. Nach a) entstand er in einer Ausbeute von 60%. Der Versuch, den rotgelben, rohen, öligen Ester i. Hochvak. zu destillieren, schlug fehl. Bei 0.005 Torr destillierten bis 160° nur wenige Tropfen Vorlauf, weitere Temperatursteigerung hatte nur ein Verharzen zur Folge. Die gleiche Beobachtung wurde auch bei den höheren Homologen des Adipinoylmalonesters gemacht.

$C_{20}H_{30}O_{10}$ (430.4) Ber. C 55.81 H 7.03 Gef. C 56.41 H 7.05

Der rohe Ester löste sich in 2*n*NaOH; Kupferacetat-Lösung ergab nur ein tief grünes Öl. Die leuchtend gelbe Natriumverbindung ist stark hygroskopisch und schmilzt bei 110° unter starkem Aufschäumen.

$C_{20}H_{30}O_{10}Na_2$ (474.4) Ber. Na 9.69 Gef. Na 9.44

Suberoyldimalonester entsteht nach a) in 65-proz. Ausbeute als rotgelbes, zähflüssiges Öl, das sich in warmer 2*n*NaOH löst und die rote Enol-Reaktion gibt.

$C_{22}H_{34}O_{10}$ (458.5) Ber. C 57.63 H 7.47 Gef. C 57.66 H 7.53

Der Ester bildet eine dunkelgrüne, ölige Kupferverbindung.

Die Natriumverbindung, ein feines, kristallines Pulver, zersetzt sich bei 140° unter starkem Schäumen und ist hygroskopisch.

$C_{22}H_{34}O_{10}Na_2$ (502.5) Ber. Na 9.16 Gef. Na 9.39

Sebacinoyldimalonester bildete sich in 65-proz. Ausbeute, jedoch nicht in besonderer Reinheit. In warmer 2*n*NaOH löslich, wird er durch Eisen(III)-chlorid rot, durch Kupferacetat tief grün gefärbt.

$C_{24}H_{38}O_{10}$ (486.5) Ber. C 59.25 H 7.87 Gef. C 60.36 H 7.94

Die pulverig-kristalline Natriumverbindung sintert bei 100° und schäumt gegen 170° lebhaft auf.

$C_{24}H_{38}O_{10}Na_2$ (530.5) Ber. Na 8.69 Gef. Na 9.14

36. Walther Borsche † und Paula Hahn-Weinheimer: Kernacylierungen nach Friedel-Crafts, IV. Mitteil.: Acylierung von Cumarinen*)

[Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Frankfurt/Main]

(Eingegangen am 22. Oktober 1951**)

Es wird das Verhalten der Cumarine bei der Reaktion nach Friedel-Crafts untersucht. Dabei zeigt sich, daß das Cumarin selbst nicht nach Friedel-Crafts acylierbar ist, während das Dihydrocumarin unter denselben Bedingungen leicht das entsprechende Acyl-Derivat liefert. Nach Einführung einer Methoxygruppe in den Benzolkern des Cumarins ist dieses der Acylierung nach Friedel-Crafts leicht zugänglich. Die Synthesen des 8-Methoxy-cumarins und des 8-Methoxy-dihydrocumarins sowie einiger Derivate des 8-Methoxy-cumarins werden beschrieben.

Cumarin kann aufgefaßt werden einerseits als innerer Säureester des Phenols, andererseits als Benzol-Derivat mit ungesättigter Seitenkette. Säureester des Phenols sind nach den bisherigen Erfahrungen der Acylierung nach

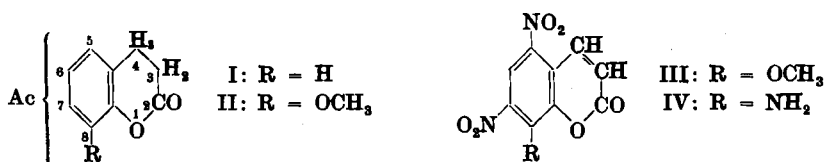
¹²⁾ B. 42, 1323 [1909].

*) Teil aus der Dissertat. von P. Weinheimer, Universität Frankfurt/M., 1943; III. Mitteil.: A. 553, 260 [1942].

**) Die Veröffentlichung dieser Arbeit erfolgt im Einverständnis mit Frau Dr. P. Hahn-Weinheimer erst in diesem Heft zusammen mit dem Nachruf auf W. Borsche.

Friedel-Crafts besonders leicht zugänglich, während ungesättigte Seitenketten im Benzolkern nach den Untersuchungen von W. Borsche und Mitarbeitern den Benzolkern gegen Acylierung nach Friedel-Crafts schützen¹⁾. Es war deshalb die Frage, nach welcher der beiden Reaktionstypen das Cumarin reagieren würde.

Es konnte festgestellt werden, daß sich Cumarin im wesentlichen wie ein Benzol-Derivat mit ungesättigter Seitenkette verhält und unter den üblichen Bedingungen nicht nach Friedel-Crafts acyliert werden kann. Im Gegensatz dazu ist das Dihydrocumarin, bei dem die Äthylenbindung aufgehoben ist, der Acylierung nach Friedel-Crafts zugänglich. Es wurde, da sich das Cumarin nicht direkt hydrieren ließ, über die *o*-Cumarsäure und Dihydrocumarsäure dargestellt. Bei der Acylierung wurden die wahrscheinlich in 6-Stellung acylierten Dihydrocumarine (z. B. I) erhalten.



Um die Acylierung eines Cumarin-Abkömmlings im Benzolkern zu erreichen, wurde, wie bei den Benzisoxazolen²⁾, das 8-Methoxy-cumarin³⁾ zur Acylierung herangezogen, das sich durch Kondensation von *o*-Vanillin mit Malonsäure und Decarboxylierung der gebildeten 8-Methoxy-cumarin-carbonsäure darstellen ließ. Es erwies sich der Reaktion nach Friedel-Crafts zugänglich, d. h. bei der Acetylierung wurde das wahrscheinlich in 6-Stellung acetylierte 8-Methoxy-cumarin erhalten.

Wie vorausszusehen, mußte sich ein Dihydrocumarin mit einer Methoxygruppe am Kern noch leichter acylieren lassen. Für diesen Versuch wurde das 8-Methoxy-dihydrocumarin herangezogen, das — analog wie das Dihydrocumarin — über die 3-Methoxy-cumarsäure⁴⁾ und 3-Methoxy-dihydrocumarsäure erhalten wurde. Es lieferte bei der Acetylierung nach Friedel-Crafts in guter Ausbeute das wahrscheinlich in 5-Stellung acetylierte 8-Methoxy-dihydrocumarin (II).

Außerdem wurden einige Abkömmlinge des 8-Methoxy-cumarins dargestellt. Die Nitrierung führte zu 5,7-Dinitro-8-methoxy-cumarin (III) und die Bromierung zu 5 (oder 7 ?)-Brom-8-methoxy-cumarin. Die Methoxygruppe im 5,7-Dinitro-8-methoxy-cumarin läßt sich leicht gegen den Aminorest austauschen; dies führte zu dem 5,7-Dinitro-8-amino-cumarin (IV).

Beschreibung der Versuche

Vorbemerkung: Die Versuche wurden z. Tl. in Schwefelkohlenstoff, z. Tl. in Nitrobenzol durchgeführt mit einem Überschuß an Aluminiumchlorid (2 Moll. auf 1 Mol. Säurechlorid oder Säureanhydrid). Die Ansätze wurden mehrere Stunden bei Raumtemperatur

¹⁾ W. Borsche u. F. Sinn, A. 553, 260 [1942].

²⁾ W. Borsche u. P. Hahn-Weinheimer, A. 570, 155 [1950].

³⁾ Fittig, A. 26, 351; F. Noetling, Ann. Chim. [8] 19, 479 [1910].

⁴⁾ Französ. Pat. 844946.

stehengelassen, hierauf noch einige Stunden auf dem Wasserbad in gelindem Sieden gehalten und nach dem Erkalten mit Eis und konz. Salzsäure zerlegt. Vor der Zersetzung wurde der Schwefelkohlenstoff abdestilliert; nach der Zersetzung erfolgte stets Wasserdampfdestillation. Das Wasserdampfdestillat und der Wasserdampfdestillations-Rückstand wurden mit Äther oder einem anderen Lösungsmittel ausgeschüttelt; zwecks Trennung in einen alkalilöslichen und alkalilöslichen Teil wurde sodann mit verd. Natronlauge durchgeschüttelt. Die alkal. Schicht wurde mit verd. Salzsäure angesäuert und erneut ausgeäthert. Die Lösungen wurden in üblicher Weise mit Chlorcalcium bzw. Natriumsulfat getrocknet und hierauf das Lösungsmittel abgedampft.

Verhalten von Cumarin gegen Acetylchlorid: 4.4 g Cumarin (0.03 Mol) wurden in 20 ccm Nitrobenzol gelöst und mit 2.5 g Acetylchlorid und 8 g Aluminiumchlorid versetzt. Nach 24 stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur und 4 stdg. Erwärmen auf dem Wasserbad (50–60°) wurde wie üblich aufgearbeitet. Dabei fielen 2.5 g des Ausgangsmaterials nach Reinigung wieder an.

Auch der Umsatz mit Benzoyl- und Phenacetylchlorid unter denselben Bedingungen führte zu keinem Acylierungsprodukt; Zugabe von 2.4-Dinitro-phenylhydrazin löste keine Reaktion aus.

Dihydrocumarin: 16.4 g o-Cumarsäure (0.1 Mol) wurden in 50 ccm 2 n NaOH gelöst und unter Verwendung von Palladium-Tierkohle als Katalysator hydriert. Durch Destillation der Dihydrocumarsäure wurde das Dihydrocumarin in guter Ausbeute erhalten; Sdp.₇₆₀: 271–273°.

6 (?) -Acetyl-dihydrocumarin (I): 4.4 g Dihydrocumarin (0.03 Mol) in 20 ccm Nitrobenzol, 2.5 g Acetylchlorid und 8 g Aluminiumchlorid wurden zusammengegeben und wie üblich aufgearbeitet. Die Reinigung des alkalilöslichen Teiles erfolgte durch Destillation; Sdp.₁₅ 200–210°. Aus Petroläther (Sdp. 60°) farblose Kristalle vom Schmp. 89°; Ausb. 2 g (35% d.Th.).

$C_{11}H_{10}O_3$ (190.2) Ber. C 69.47 H 5.26 Gef. C 69.32 H 5.25

Das 2.4-Dinitro-phenylhydrazon bildete aus Pyridin rote Nadeln vom Schmp. 285°.

$C_{17}H_{14}O_6N_4$ (370.3) Ber. N 15.13 Gef. N 15.37

6 (?) -Benzoyl-dihydrocumarin: Der Ansatz wurde wie vorstehend, jedoch mit 4.2 g Benzoylchlorid vorgenommen, die Reinigung des Rohproduktes durch Rektifikation i. Vak. und Umkristallisation aus Petroläther (Sdp. 80°). Farblose Kristalle vom Schmp. 119–120°; Ausb. 2.6 g (35% d.Th.).

Das 2.4-Dinitro-phenylhydrazon, rote Kristalle, schmilzt bei 221–222° nach Umkristallisation aus Alkohol.

$C_{22}H_{16}O_6N_4$ (432.4) Ber. N 12.96 Gef. N 12.51

6 (?) -Phenacetyl-dihydrocumarin: Der Ansatz erfolgte mit 4.65 g Phenacetylchlorid, die Reinigung des Rohproduktes durch Rektifikation i. Vak. und Umkristallisation aus Ligroin (Sdp. 120°). Farblose Kriställchen vom Schmp. 171°; Ausb. 1.6 g (20% d.Th.).

$C_{17}H_{14}O_3$ (266.3) Ber. C 76.69 H 5.26 Gef. C 76.54 H 5.04

Das 2.4-Dinitro-phenylhydrazon fällt aus Eisessig als rotes Pulver vom Schmp. 159° aus.

8-Methoxy-cumarin^{3,4}): 30.4 g (0.2 Mol) o-Vanillin⁵) und 21 g Malonsäure wurden in 25 ccm Alkohol gelöst und 18.6 g Anilin hinzugefügt; nach eintägigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde der Alkohol auf dem Wasserbad verdampft. Der orangegeb. gefärbte Rückstand wurde mit 150 ccm Wasser und 40 ccm konz. Salzsäure verrieben und einige Stunden auf dem Wasserbad digeriert; danach wurde der Kristallbrei abgesaugt und getrocknet. Ausb. 42.3 g 8-Methoxy-cumarin-carbonsäure-(3) (theoret. Ausb.).

⁵) Für seine Überlassung danken wir der Firma C. F. Boehringer & Söhne, G.m.b.H., Mannheim-Waldhof, bestens.

Die Säure wurde unter Zusatz von Kupferbronze trocken destilliert und das gelbliche Decarboxylierungsprodukt nochmals destilliert; Sdp., 145–155°. Beim Verreiben mit Methanol entstanden gelblichweiße Nadeln vom Schmp. 89°; Ausb. 30.8 g (91% d. Th.).

$C_{10}H_8O_3$ (176.2) Ber. C 68.18 H 4.55 Gef. C 68.49 H 4.65

8-Methoxy-6(?)-acetyl-cumarin: 3.52 g (0.02 Mol) 8-Methoxy-cumarin und 2 g Acetylchlorid wurden in 50 ccm Schwefelkohlenstoff gelöst und mit 3 g Aluminiumchlorid versetzt. Nach zweitägigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur und 20 stdg. Erwärmen bei 50–60° wurde wie üblich aufgearbeitet. Der alkalionlösliche Anteil bestand aus einem schwarzbraunen Öl, das beim Anspritzen mit Methanol zu einer grauweißen Kristallmasse erstarrte. Schmp. nach dem Umkristallisieren aus Methanol 81°; Ausb. 2.9 g (66.5% d. Th.).

$C_{12}H_{10}O_4$ (218.2) Ber. C 66.06 H 4.58 Gef. C 65.94 H 4.64

Das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon bildet rote Nadeln nach Umkristallisation aus Nitrobenzol + Methanol und schmilzt bei 272°.

$C_{18}H_{14}O_7N_4$ (398.3) Ber. N 14.08 Gef. N 14.38

3-Methoxy-cumarsäure⁶⁾: 4.6 g (0.2 Mol) Natrium wurden in 95 ccm Alkohol gelöst, hierzu 17.6 g 8-Methoxy-cumarin zugegeben, 2 Stdn. unter Rückfluß auf dem Sandbad gekocht, dann die Mischung mit 100 ccm Wasser verdünnt, der Alkohol verjagt und mit 125 ccm 2n HCl angesäuert. Die Reinigung erfolgte durch Lösen des Niederschlags in Sodalösung, Ausschütteln des nicht umgesetzten 8-Methoxy-cumarins mit Äther und Wiederausfällung. Gelblichweiße Kristalle aus Methanol vom Schmp. 181°; Ausb. 15.9 g (82% d. Th.).

$C_{10}H_{10}O_4$ (194.2) Ber. C 61.90 H 5.16 Gef. C 61.81 H 5.34

3-Methoxy-dihydrocumarsäure: 7.62 g (0.04 Mol) 3-Methoxy-cumarsäure wurden in der ber. Menge (80 ccm) 0.5 n NaOH gelöst und mit Palladium-Tierkohle als Katalysator hydriert. Die durch Ansäuern und Ausäthern erhaltene 3-Methoxy-dihydro-cumarsäure stellt nach nochmaliger Umfällung feine gelbliche Nadeln vom Schmp. 106° dar; Ausb. 5.9 g (76.6% d. Th.).

$C_{10}H_{12}O_4$ (196.2) Ber. C 61.30 H 6.13 Gef. C 60.98 H 6.38

8-Methoxy-dihydrocumarin (II): Durch Destillation der 3-Methoxy-dihydro-cumarsäure bei 1 Torr wurde das 8-Methoxy-dihydrocumarin erhalten. Schwach gelbliche Blättchen aus Methanol vom Schmp. 81°; Ausb. 75% d. Theorie.

$C_{10}H_{10}O_3$ (178.2) Ber. C 67.42 H 5.62 Gef. C 67.35 H 5.80

Um den umständlichen Weg der Isolierung der 3-Methoxy-cumarsäure zu umgehen, wurde versucht, dieselbe direkt in alkohol. Lösung zu hydrieren; dies war jedoch wegen der Schwerlöslichkeit der Natriumverbindung, die durch Umsatz des 8-Methoxy-cumarins mit Natriumalkoholat vor der Hydrierung erhalten worden war, nicht möglich.

8-Methoxy-5(?)-acetyl-dihydrocumarin: 3.56 g (0.02 Mol) 8-Methoxy-dihydrocumarin wurden in 90 ccm Schwefelkohlenstoff gelöst und mit 2.1 g Acetylchlorid und 3.5 g Aluminiumchlorid versetzt. Nach 10 stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur und 8 stdg. Erwärmen auf 50–60° wurde wie üblich aufgearbeitet. Der alkalionlösliche Teil bestand aus einem dickflüssigen Öl, das sich nach der Destillation bei 1 Torr verfestigte. Farblose Blättchen aus Benzol vom Schmp. 61°; Ausb. 3.73 g (78% d. Th.).

$C_{12}H_{12}O_4$ (220.2) Ber. C 65.45 H 5.46 Gef. C 65.25 H 5.61

Das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon ließ sich aus Alkohol umkristallisieren und bildete dunkelrote Blättchen vom Schmp. 173°.

$C_{18}H_{16}O_7N_4$ (400.3) Ber. N 14.00 Gef. N 14.24

Ein gleicher Ansatz mit Acetanhydrid an Stelle von Acetylchlorid lieferte 2.86 g (65% d. Th.) des acetylierten Produktes.

5(oder 7)-Brom-8-methoxy-cumarin: 0.88 g (0.005 Mol) 8-Methoxy-cumarin wurden in Eisessig-Lösung mit 0.84 g Natriumacetat und 0.8 g Brom versetzt; nach

⁶⁾ E. Knoevenagel, B. 31, 2618 [1898].

einigem Stehen bildeten sich schöne, weiße Nadeln, die durch Umkristallisation gereinigt wurden. Schmp. 172° ; Ausb. 1.2 g (81% d.Th.).

$C_{10}H_7O_3Br$ (255.1) Ber. C 47.24 H 2.76 Gef. C 46.97 H 2.64

5.7-Dinitro-8-methoxy-cumarin (III): 0.88 g (0.005 Mol) 8-Methoxy-cumarin wurden in 5 ccm konz. Schwefelsäure gelöst und zu einer Lösung von 1 g Kaliumnitrat in 5 ccm konz. Schwefelsäure gegeben. Nach 12 stdg. Stehenlassen wurde auf 100 g Eis gegossen. Aus Methanol gelbe Nadeln vom Schmp. 133° .

$C_{10}H_6O_7N_2$ (266.2) Ber. C 45.11 H 2.26 N 10.52 Gef. C 45.03 H 2.38 N 10.47

5.7-Dinitro-8-amino-cumarin (IV): 1 g 5.7-Dinitro-8-methoxy-cumarin wurde in der fünffachen Menge von bei Raumtemperatur gesätt. alkohol. Ammoniaklösung $\frac{1}{2}$ Tag im Rohr auf 100° erhitzt. Beim Einengen setzte sich zunächst ein dunkler Niederschlag ab, der abfiltriert wurde; bei weiterem Einengen des Filtrats erschienen gelbe Kristalle. Die Reinigung erfolgte durch Auskochen mit Alkohol; Schmp. 218° .

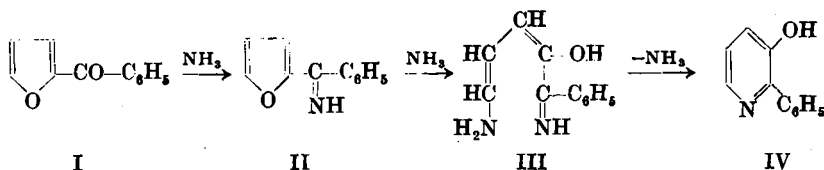
$C_9H_5O_6N_3$ (251.2) Ber. N 16.72 Gef. N 16.69

37. Heinrich Leditschke: Über die Synthese von 3-Oxy-2-aryl-pyridinen aus Phenyl- α -furyl-ketonen*)

[Aus dem Zentrallaboratorium der Farbwerke Hoechst, vorm. Meister, Lucius und Brüning]
(Eingegangen am 22. Oktober 1951**)

Phenyl- α -furyl-ketone gehen mit Ammoniak in 3-Oxy-2-aryl-pyridine über.

3-Oxy-2-phenyl-pyridine waren bisher unbekannt. Es wurde ein einfacher Weg gefunden, um von den leicht durch Friedel-Crafts-Reaktion erhältlichen Phenyl- α -furyl-ketonen ohne Isolierung von Zwischenprodukten zu den 3-Oxy-2-phenyl-pyridinen zu gelangen. Erhitzt man nämlich Phenyl- α -furyl-ketone mit Ammoniumacetat auf 250° oder mit Ammoniak und Ammoniumchlorid unter Druck, so erhält man in guter Ausbeute 3-Oxy-2-phenyl-pyridine. Die Reaktion verläuft wahrscheinlich nach folgendem Schema:



Danach entsteht aus dem Keton I zuerst das Ketimid II; der Furanring des Ketimids wird dann durch Ammoniak aufgespalten zu III, das dann durch Ringschluß in das 3-Oxy-2-phenyl-pyridin (IV) übergeht. Es wurden folgende Phenyl- α -furyl-ketone zu den 3-Oxy-2-phenyl-pyridinen (s. S. 203) umgesetzt:

*) Dem Andenken an Walther Borsche gewidmet. Die Ergebnisse der Arbeit wurden auf der Tagung der Gesellschaft Deutscher Chemiker in München am 22. 9. 1949 vorgetragen (Angew. Chem. 61, 446 [1949]).

**) Die Veröffentlichung der Arbeit erfolgt auf Wunsch des Autors erst in diesem Heft zusammen mit dem Nachruf auf W. Borsche. Die Redaktion