

Rühren wurde die Lösung von 1 g Kupfersulfatkatalysator und 4 g Natriumnitrit in 20 cm³ Wasser langsam zugetropft. Die weitere Verarbeitung und Aufarbeitung erfolgte wie bei der Darstellung von 2-Methyl-3-nitro- β -phenyläthylacetat (XX). Nach Abdestillieren des Äthers wurde ein rot gefärbtes und bisher nicht krystallisierendes Öl in einer Ausbeute von 0,3 g (37% der Theorie) erhalten. Zur Analyse wurde dreimal im Kragenkölbchen bei 135—140° Badtemperatur im Hochvakuum destilliert, wobei ein gelbliches Öl erhalten wurde, das sich rasch dunkel färbte.

2,885 mg Subst. gaben 6,043 mg CO₂ und 1,400 mg H₂O

3,974 mg Subst. gaben 0,305 cm³ N₂ (28°, 740 mm)

C₈H₉O₃N (151,01) Ber. C 57,48 H 5,41 N 8,39%

Gef. „ 57,16 „ 5,43 „ 8,47%

Die Mikroanalysen verdanken wir dem mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel) und dem mikroanalytischen Laboratorium der Chemischen Anstalt.

Universität Basel, Anstalt für Anorganische Chemie.

13. Zur Kenntnis des 5-Aminocumarons

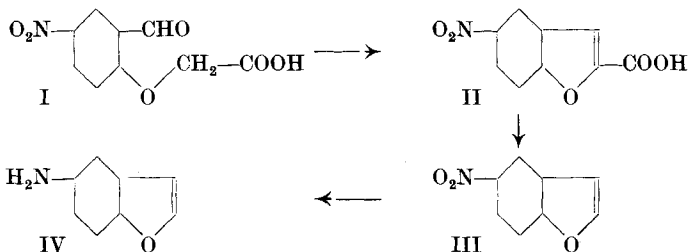
von H. Erlenmeyer, W. Grubenmann und H. Bloch.

(3. XII. 47.)

Die Beobachtung, dass β -Naphtylamin eine sehr gute tuberkulostatische Wirkung zeigt, machte es wünschenswert, die Eigenschaften des noch unbekannten isosteren 5-Aminocumarons (IV) kennen zu lernen.

Im folgenden berichten wir über die Synthese dieser Verbindung, die unter Benutzung der von Rössing¹⁾ angegebenen Methode zur Darstellung von Cumaronderivaten mit 4-Nitro-2-formyl-phenoxy-essigsäure als Ausgangsmaterial durchgeführt wurde.

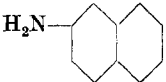
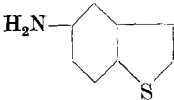
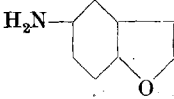
4-Nitro-2-formyl-phenoxy-essigsäure (I) wird durch Erwärmen mit Essigsäureanhydrid und wasserfreiem Natriumacetat in die 5-Nitro-cumarilsäure (II) übergeführt, aus welcher durch Behandeln mit Chinolin und Cu-pulver das 5-Nitrocumaron (III) sich bildet. Dieses lässt sich leicht durch katalytische Reduktion in das gesuchte 5-Aminocumaron (IV) überführen.



¹⁾ A. Rössing, B. 17, 2988 (1884); vgl. auch St. v. Kostanecki und J. Tambor, B. 42, 901 (1909); A. v. Graffenried und St. v. Kostanecki, B. 43, 2155 (1910).

Das Ergebnis der biologischen Prüfung ist aus Tabelle I zu ersehen, die zum Vergleich noch die Werte für β -Naphthylamin und 5-Amino-thionaphten enthält.

Tabelle 1.

Formel	Name	S.Z. ¹⁾	Total hemmende Grenzkonzentration Mol/L.
	2-Amino-naphtalin ²⁾ (β -Naphthylamin)	80	$2,5 \cdot 10^{-6}$
	5-Amino-thionaphten ²⁾	60	$3,33 \cdot 10^{-6}$
	5-Amino-cumaron	40	$5 \cdot 10^{-6}$

Experimenteller Teil.

5-Nitro-cumarilsäure (II).

2-Formyl-phenoxy-essigsäure³⁾ wurde durch Einwirkung von rauchender Salpetersäure in die 4-Nitro-2-formyl-phenoxy-essigsäure übergeführt⁴⁾, aus welcher die 5-Nitro-cumarilsäure in folgender Weise erhalten wurde.

20 g Essigsäureanhydrid und 2 g 4-Nitro-2-formylphenoxy-essigsäure werden in einem Rundkolben mit einem weiten, kurzen Steigrohr im Ölbad zum Sieden erhitzt, wobei vollständige Lösung des Nitrokörpers eintritt. Die Temperatur des Ölbadessoll 160° betragen. Durch das Steigrohr wird nun vorsichtig 2 g wasserfreies Natriumacetat zugegeben. Unter heftigem Aufschäumen erfolgt die Reaktion. Das Bad wird noch 5 Minuten auf 160° gehalten und dann entfernt. Die Reaktionsmasse wird mit 250 cm³ Wasser aus dem Kolben in ein Becherglas gespült und mit 35 cm³ konz. Ammoniak alkalisch gemacht. Dann wird auf Zimmertemperatur abgekühlt und von etwas als Nebenprodukt entstandenem 5-Nitrocumaron (0,2 g) abgenutscht. Das Filtrat wird mit konz. Salzsäure angesäuert, wobei die 5-Nitro-cumarilsäure als dicker, weisser Niederschlag ausfällt. Man nutschts unter Verwendung einer grossen Nutsche ab und wäscht mit kaltem Wasser nach. Das schon ziemlich reine Rohprodukt wiegt trocken 1,2 g, was einer Ausbeute von 65% der Theorie entspricht. Beim Umkrystallisieren aus Methylalkohol (170 cm³ auf 5 g) erhält man feine, weisse Nadelchen vom Smp. 274—275°⁵⁾.

¹⁾ Die Salicylatzahl (S.Z.) gibt an, wievielmals wirksamer die Substanz ist als eine 0,0002-molare Na-salicylatlösung, die stets im gleichen Versuch mit ausgetestet wird.

²⁾ H. Bloch, H. Lehr und H. Erlenmeyer, *Helv.* **28**, 1406 (1945).

³⁾ A. Rössing, loc. cit.; H. Cajar, *B.* **31**, 2803 (1898).

⁴⁾ W. A. Jacobs und M. Heidelberger, *Am. Soc.* **39**, 2212 (1917); *C.* **1918**, I, 430.

⁵⁾ B. B. Dey und K. K. Row, *Soc.* **123**, 3375 (1923), welche die 5-Nitro-cumarilsäure auf anderem Wege darstellten, geben den gleichen Schmelzpunkt an. Der Äthylester schmilzt nach den Angaben dieser Autoren bei 153°, was wir ebenfalls bestätigen konnten.

4,671 mg Subst. gaben 8,92 mg CO₂ und 1,12 mg H₂O
 3,00 mg Subst. gaben 0,179 cm³ N₂ (24°, 748 mm)
 $C_9H_5O_3N$ Ber. C 52,18 H 2,43 N 6,76%
 Gef. „ 52,11 „ 2,68 „ 6,75%

5-Nitrocumaron (III).

9 cm³ frisch destilliertes Chinolin und 0,9 g Kupferpulver werden in einem Rundkölbchen im Ölbad auf 200° geheizt (Thermometer im Chinolin). Dann wird portionenweise 3 g reine 5-Nitrocumarilsäure eingetragen. Nach beendigter Zugabe (Dauer ca. 10 Minuten) hält man noch 5 Minuten auf 200°, auf jeden Fall so lange, bis keine CO₂-Entwicklung mehr stattfindet. Die heisse Lösung rührt man in 150 cm³ 2-n. Salzsäure ein. Vom entstehenden dicken Niederschlag wird abgenutscht und mit 2-n. Salzsäure und Wasser nachgewaschen. Der Rückstand wird vorsichtig (um Verluste durch Sublimation zu vermeiden) auf dem Wasserbad getrocknet, in eine grössere Sublimationsapparatur gebracht und im Vakuum (12 mm) bei 150° sublimiert. Man erhält 2,0 g eines schon sehr reinen 5-Nitrocumarons (85% der Theorie). Zur Entfernung von noch wenig anhaftendem Chinolin wird das Sublimat mit kalter, verdünnter Salzsäure verrieben, abgenutscht, mit kaltem Wasser nachgewaschen und getrocknet. Eine nochmalige Sublimation liefert farblose Blättchen vom Smp. 114—115°.

4,701 mg Subst. gaben 10,16 mg CO₂ und 1,30 mg H₂O
 3,500 mg Subst. gaben 0,262 cm³ N₂ (27°, 746 mm)
 $C_8H_5O_3N$ Ber. C 58,90 H 3,09 N 8,59%
 Gef. „ 58,98 „ 3,09 „ 8,36%

5-Aminocumaron (IV).

2 g reines 5-Nitrocumaron werden in 60 cm³ Alkohol gelöst und 0,5 cm³ alkoholfeuchtes Raney-Nickel zugesetzt. Dann wird bei Zimmertemperatur mit schwachem Überdruck hydriert. Nach 50 Minuten kommt die Hydrierung zum Stillstand. Es wird hierbei die berechnete Menge Wasserstoff (3 Mol) aufgenommen. Die alkoholische Lösung wird vom Katalysator abgenutscht und der Alkohol fast vollständig abdestilliert. Den Rückstand destilliert man anschliessend im Vakuum, wobei nach dem Abdestillieren des restlichen Alkohols das 5-Aminocumaron schon sehr rein als farbloses Öl übergeht. Sdp. bei 14 mm 133—134°. Die Ausbeute beträgt 1,5 g (92% der Theorie).

Das 5-Aminocumaron ist nicht sehr beständig, auch im Dunkeln und verschlossen aufbewahrt, bräunt es sich nach einigen Tagen. Man stellt sich daher am besten das Hydrochlorid dar, das gut haltbar ist. Zu diesem Zwecke wird das 5-Aminocumaron in Äther gelöst und trockenes Salzsäuregas eingeleitet, wobei das Hydrochlorid quantitativ als weisses, mikrokristallines Pulver ausfällt. Zur Reinigung wird in Alkohol gelöst (3 cm³ auf 0,5 g) und durch langsame Zugabe von Äther das 5-Aminocumaron-hydrochlorid in Form feiner, farbloser Nadelchen zur Krystallisation gebracht. Beim Erhitzen derselben tritt bei ca. 240° ohne scharfes Schmelzen Zersetzung ein.

4,451 mg Subst. gaben 9,24 mg CO₂ und 1,94 mg H₂O
 C_8H_8ONCl Ber. C 56,65 H 4,75%
 Gef. „ 56,65 „ 4,88%

Zur Charakterisierung des neuen Amins wurde sein Benzoylderivat dargestellt.

5-Benzoylamino-cumaron.

Der Umsatz des Amins mit Benzoylchlorid erfolgt quantitativ nach *Schotten-Baumann* in 2-n. Natronlauge. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus wenig Benzol erhält man es in Form farbloser Nadelchen vom Smp. 139—140°.

3,00 mg Subst. gaben 0,158 cm³ N₂ (21°, 737 mm)
 $C_{15}H_{11}O_2N$ Ber. N 5,90 Gef. N 5,93%

Die Mikroanalysen verdanken wir dem mikroanalytischen Laboratorium der CIBA-Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel).

Universität Basel, Anstalt f. anorg. Chemie u. Hygienische Anstalt.