

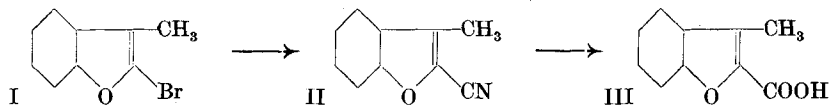
14. Über bromierte Cumaronderivate und über eine neue Darstellung von Cumaronyl-3-essigsäure

von W. Grubenmann und H. Erlenmeyer.

(3. XII. 47.)

In einer früheren Mitteilung¹⁾ berichteten wir über die Darstellung von β -[Cumaronyl-(3)]-alanin. Das dabei als Ausgangsmaterial verwendete 2-Brom-3-brommethyleumaron (VIII) wurde durch Einwirkung von 2 Mol N-Bromsuccinimid auf 3-Methyl-cumaron²⁾ erhalten. Über die bei dieser Bromierung gemachten Beobachtungen, sowie über weitere Reaktionen mit Cumaronderivaten möchten wir nachstehend noch etwas ausführlicher berichten.

Wie bereits früher kurz erwähnt wurde, führt die Einwirkung von 1 Mol N-Bromsuccinimid auf 3-Methyl-cumaron mit und ohne Zusatz von Dibenzoyl-peroxyd — wie auch die direkte Bromierung mit 1 Mol Brom — zum 2-Brom-3-methyleumaron, dessen Konstitution folgendermassen bewiesen wurde. Durch Umsetzung von 2-Brom-3-methyl-cumaron (I) mit Kupfer-(I)-cyanid wurde das 2-Cyan-3-methyl-cumaron (II) erhalten, welches durch alkalische Verseifung sehr leicht in die bereits bekannte 3-Methyl-cumarilsäure (III) übergeführt werden konnte, womit bewiesen war, dass sich das Brom im 2-Brom-3-methyl-cumaron in 2-Stellung befindet.



2-Brom-3-methyl-cumaron kann durch Einwirkung von einem weiteren Mol N-Bromsuccinimid leicht in 2-Brom-3-brommethyleumaron (VIII) übergeführt werden.

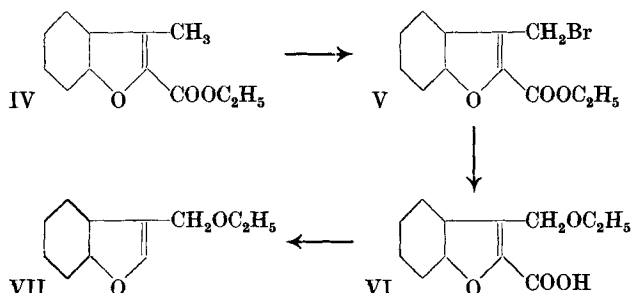
Weiterhin interessierte uns das Verhalten anderer 3-Methyl-cumaron-Derivate mit besetzter 2-Stellung gegenüber N-Bromsuccinimid. Als geeignete Verbindung stand uns der bei der Synthese von 3-Methyl-cumaron³⁾ als Zwischenprodukt auftretende 3-Methyl-cumarilsäure-äthylester (IV) zur Verfügung. Auch hier tritt beim Umsatz mit Bromsuccinimid, wie beim 2-Brom-3-methyl-cumaron, das Brom in die Seitenkette ein. Das entstehende 2-Carbäthoxy-3-brommethyleumaron (V) kann durch Einwirkung von Natrium-

¹⁾ H. Erlenmeyer und W. Grubenmann, *Helv.* **30**, 297 (1947).

²⁾ A. Hantzsch, *B.* **19**, 1290 (1886). Über eine verbesserte Darstellung von 3-Methyl-cumaron siehe W. Grubenmann, Diss. Basel 1947.

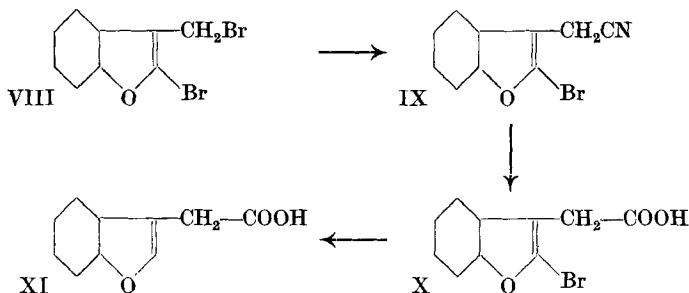
³⁾ A. Hantzsch, loc. cit.

äthylat und Wasser leicht in das 2-Carboxy-3-äthoxymethyl-cumaron (VI) übergeführt werden, aus welchem durch Decarboxylierung das 3-Äthoxymethyl-cumaron (VII) erhalten wird.



Wie schon bei der Synthese des β -[Cumaronyl-(3)]-alanins¹⁾ gezeigt wurde, lässt sich bei Cumaronderivaten, die in 2-Stellung bromiert sind, das Brom sehr leicht durch katalytische Hydrierung entfernen. Damit besitzt man im 2-Brom-3-brommethyl-cumaron eine Verbindung, die bei Synthesen an Stelle des 3-Brommethyl-cumarons verwendet werden kann. Da das in 2-Stellung vorhandene Brom sich an einer Doppelbindung befindet und somit ziemlich reaktionsträge ist, kann es im Laufe einer Synthese durch mehrere Stufen hindurch mitgeführt und im geeigneten Moment durch katalytische Hydrierung entfernt werden.

Auf diesem Wege erhielten wir auch die bereits von V. Titoff, H. Müller und T. Reichstein²⁾ auf anderem Wege dargestellte Cumaronyl-3-essigsäure. Durch Umsatz von 2-Brom-3-brommethyl-cumaron (VIII) mit Natriumcyanid gelangten wir zum 2-Brom-3-cyanmethyl-cumaron (IX). Dieses wird durch saure Verseifung in die 2-Brom-cumaronyl-3-essigsäure (X) übergeführt, aus welcher durch katalytische Hydrierung in alkalischem Medium leicht die Cumaronyl-3-essigsäure (XI) erhalten wird.



¹⁾ H. Erlenmeyer und W. Grubenmann, loc. cit.

²⁾ Helv. 20, 883 (1937).

Experimenteller Teil¹⁾.**2-Brom-3-methyl-cumaron (I).**

Die Einwirkung von 1 Mol N-Bromsuccinimid auf 1 Mol 3-Methyl-cumaron²⁾ in Tetrachlorkohlenstoff führt mit ziemlich guter Ausbeute zum 2-Brom-3-methyl-cumaron. Zur präparativen Darstellung kommt jedoch nur die direkte Einwirkung von Brom auf 3-Methyl-cumaron in Frage, da dieses Verfahren einfacher und mit besserer Ausbeute verläuft:

Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 2 g 3-Methylcumaron in 6 cm³ Schwefelkohlenstoff tropft man langsam unter Umschütteln 2,24 g Brom hinzu. Das Brom wird sofort verbraucht, und es tritt starke Bromwasserstoffentwicklung auf. Gegen das Ende der Reaktion nimmt die Lösung eine violette Färbung an. Man destilliert den Schwefelkohlenstoff ab und unterwirft den Rückstand, ein schwach gelblich gefärbtes Öl, der Vakuumdestillation. Bei einer Badtemperatur von 145° geht bei 13 mm fast die gesamte Substanz zwischen 116—118° über. Man erhält 2,80 g (87,5% der Theorie) schon nahezu reines 2-Brom-3-methyl-cumaron als farblose Flüssigkeit von aromatischem Geruch. Siedepunkt der reinen Substanz bei 11 mm 114—115°.

5,260 mg Subst. gaben 9,90 mg CO₂ und 1,61 mg H₂O
 5,272 mg Subst. verbrauchten 3,48 cm³ AgNO₃-Lösung
 (1 cm³ entspricht 0,568 mg Br)

C₉H₇OBr Ber. C 51,21 H 3,34 Br 37,86%
 Gef. „ 51,36 „ 3,43 „ 37,49%

Durch Einwirkung von 1 Mol N-Bromsuccinimid auf 1 Mol 2-Brom-3-methyl-cumaron in Tetrachlorkohlenstoff unter Zugabe von wenig Dibenzoyl-peroxyd als Katalysator³⁾ kann sehr leicht das früher beschriebene 2-Brom-3-brommethyl-cumaron erhalten werden.

2-Cyan-3-methyl-cumaron (II).

Beim Erhitzen von 2-Brom-3-methyl-cumaron mit einem kleinen Überschuss von CuCN in wenig Pyridin wurde das Nitril nur in geringer Ausbeute erhalten. Heisses Chinolin ist nun imstande, grössere Mengen von Kupfercyanid zu lösen. Wird das 2-Brom-3-methyl-cumaron mit einer solchen Lösung längere Zeit gekocht, so erhält man das 2-Cyan-3-methyl-cumaron in guter Ausbeute.

1,4 g 2-Brom-3-methyl-cumaron und 3 cm³ reines Chinolin werden in einem Kochglas zum schwachen Sieden erhitzt. Dann wird in Portionen 0,8 g (ber. 0,6 g) CuCN eingetragen, wobei man jedesmal wartet, bis sich dieses vollständig gelöst hat. Die erhaltene klare, bräunlich gefärbte Lösung wird nun 1 Stunde am Rückfluss im ruhigen Sieden gehalten. Dann kühlt man auf 100° und rührt die noch flüssige Masse in eine Mischung von 5 cm³ konz. Salzsäure und 15 cm³ Wasser ein, wobei sie zu Klumpen erstarrt. Diese werden gut zerkleinert und dreimal mit Äther extrahiert. Die vereinigten ätherischen Lösungen werden mit Wasser, dann mit 2-n. Sodalösung und zuletzt nochmals mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers bleibt als Rückstand ein braunes Öl, das beim Abkühlen sofort unter Krystallbildung erstarrt. Zur Entfernung von harzartigen Bestandteilen wird das Produkt im Vakuum (12 mm) bei 150° sublimiert. Man erhält 0,63 g (60% der Theorie) 2-Cyan-3-methyl-cumaron (II) als noch leicht gelblich gefärbte Krystallmasse. Das Nitril ist in den gebräuchlichsten organischen Lösungsmitteln sehr gut löslich; zum Umkrystallisieren wird in ganz wenig Ligroin heiss gelöst und mit Eis gekühlt, wobei das 2-Cyan-3-methyl-cumaron feinkrystallin ausfällt. Smp. 66—67°.

3,344 mg Subst. gaben 0,253 cm³ N₂ (17°, 740 mm)
 C₁₀H₇ON Ber. N 8,91 Gef. N 8,67%

¹⁾ Die Schmelzpunkte wurden im Kupferblock bestimmt und sind unkorrigiert.

²⁾ A. Hantzsch, loc. cit.

³⁾ H. Schmid und P. Karrer, Helv. 29, 573 (1946).

3-Methyl-cumarilsäure (III).

In einer Mischung von 2 cm³ Methanol und 0,5 cm³ Wasser löst man 0,3 g Natrium. Dann werden 200 mg 2-Cyan-3-methyl-cumaron zugesetzt und am Rückfluss zum ruhigen Sieden erhitzt, wobei vollständige Lösung eintritt. Wenn nach ca. 90 Minuten die Ammoniakentwicklung aufgehört hat, destilliert man ungefähr die Hälfte des Methanols ab. Beim Abkühlen der Lösung fällt das Natriumsalz der 3-Methyl-cumarilsäure als weisse Masse aus. Man löst in 12 cm³ Wasser, filtriert von wenig Ungelöstem ab und lässt erkalten. Durch Einrühren von 3 cm³ konz. Salzsäure wird die 3-Methyl-cumarilsäure als weisse Masse ausgefällt. Man nutsch ab und wäscht mit etwas kaltem Wasser nach. Nach dem Trocknen auf dem Wasserbad erhält man 180 mg (80% der Theorie) eines schon sehr reinen Produktes vom Smp. 188—189°. (Lit. 188—189°).

Durch Eintragen der Säure in eine ätherische Diazomethanlösung wurde ihr Methyl-ester dargestellt, Smp. 69—70°. Der Mischschmelzpunkt mit dem Methylester (Smp. 69—70°) von auf anderem Wege erhaltener 3-Methyl-cumarilsäure lag bei 69—70°.

2-Carbäthoxy-3-brommethyl-cumaron (V).

6,0 g frisch destillierter, reiner 3-Methyl-cumarilsäure-äthylester (IV) werden in einem Rundkölbchen im Ölbad auf 130° geheizt (Thermometer im Bad). Dann gibt man unter Umschütteln in 4—5 Portionen 5,24 g reinstes N-Bromsuccinimid hinzu und wartet nach jeder Zugabe, bis vollständige Lösung eingetreten ist. Es ist vorteilhafter, das Bromsuccinimid in Portionen zuzugeben, da die Reaktion sonst zu heftig verläuft. Nach beendigem Eintragen hält man noch 5 Minuten auf 130° und rührt dann die heisse, vollständig klare, rotbraun gefärbte Lösung rasch in 25 cm³ kalten Tetrachlorkohlenstoff ein, wobei das Succinimid ausfällt. Man kühlt mit Eis, nutsch ab und wäscht mit etwas Tetrachlorkohlenstoff nach. Das Filtrat wird in einen Kolben gebracht und das Lösungsmittel im Ölbad vollständig abdestilliert, wobei man mit der Temperatur bis auf 140° geht. Den etwas abgekühlten Rückstand versetzt man mit 20 cm³ Alkohol und kühlt auf -10°. Der entstandene Krystallbrei wird abgenutscht und mit wenig kaltem Alkohol nachgewaschen. Der Rückstand ist eine weisse, faserige Krystallmasse, die schon fast reines 2-Carbäthoxy-3-brommethyl-cumaron darstellt. Nach dem Trocknen im Vakuum-exsikkator verbleiben 5,4 g (65% der Theorie).

Nach Umkrystallisieren aus wenig Alkohol (4 cm³ auf 1 g Substanz) erhält man das 2-Carbäthoxy-3-brommethyl-cumaron in Form von farblosen, dünnen, biegsamen Nadeln vom Smp. 86—87°. Bemerkenswert an der Verbindung ist ihr ausserordentlich gutes Krystallisationsvermögen.

6,023 mg Subst. gaben 11,26 mg CO₂ und 2,07 mg H₂O

4,426 mg Subst. verbrauchten 2,23 cm³ AgNO₃-Lösung

(1 cm³ entspr. 0,568 mg Br)

C₁₂H₁₁O₃Br Ber. C 50,90 H 3,92 Br 28,23%

Gef. „ 51,01 „ 3,85 „ 28,63%

2-Carboxy-3-äthoxymethyl-cumaron (VI).

Zu einer Lösung von 1,7 g Natrium in 35 cm³ absolutem Alkohol gibt man 5,0 g feingepulvertes 2-Carbäthoxy-3-brommethyl-cumaron und hält 15 Minuten im Ölbad am Rückfluss im ruhigen Sieden. Nach dieser Zeit hat sich ein starker Niederschlag von Natriumbromid gebildet. Nun setzt man vorsichtig 8 cm³ Wasser zu, wobei unter starkem Aufschäumen die Verseifung der Estergruppe erfolgt. Zur Vervollständigung der Reaktion hält man 10 Minuten im Kochen. Die Lösung ist nun vollständig klar, und eine Probe gibt auf Zusatz von Wasser keine Fällung mehr. Das abgekühlte Reaktionsgemisch giesst man in eine Mischung aus 15 cm³ konz. Salzsäure und 40 cm³ Wasser und lässt über Nacht bei 0° stehen. Anderntags hat sich das 2-Carboxy-3-äthoxymethyl-cumaron als dicker Krystallbrei abgeschieden. Nach dem Abnutschen und Trocknen erhält man 3,4 g eines schon ziemlich reinen Produktes, das aus schwach gelblich gefärbten Nadelchen besteht. Durch Eindampfen der Mutterlauge gewinnt man noch weitere 0,2 g, so dass die Gesamt-

ausbeute 3,6 g (92% der Theorie) beträgt. Zur Reinigung wird aus Tetrachlorkohlenstoff umkrystallisiert (10 cm³ auf 3,5 g Substanz).

Ein Analysenpräparat bestand aus kleinen, farblosen Nadelchen, die beim langsamen Erhitzen bei ca. 100° zu sintern begannen und bei 114—115° scharf schmolzen.

4,394 mg Subst. gaben 10,551 mg CO₂ und 2,124 mg H₂O

C₁₂H₁₂O₄ Ber. C 65,44 H 5,49%

Gef. „ 65,53 „ 5,41%

3-Äthoxymethyl-cumaron (VII).

1,0 g reines 2-Carboxy-3-äthoxymethyl-cumaron wird in 3 cm³ frisch destilliertem Chinolin heiss gelöst. Dann gibt man 0,1 g Kupferpulver hinzu und hält 75 Minuten am Rückfluss im ruhigen Sieden, wobei die Lösung nach einiger Zeit eine braune Färbung annimmt. Man lässt erkalten und rührt die Masse in eine Mischung aus 3 cm³ konz. Salzsäure und 6 cm³ Wasser ein. Dann extrahiert man zweimal mit Äther, wäscht die ätherische Lösung zweimal mit 2-n. Salzsäure und zweimal mit Wasser und trocknet über Calciumchlorid. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleibt eine klare, bräunlich gefärbte Flüssigkeit, die der Vakuumdestillation (11 mm) unterworfen wird. Das 3-Äthoxymethyl-cumaron geht bei einer Badtemperatur von 160° konstant zwischen 118—119° über. Man erhält 0,55 g (69% der Theorie) eines schon sehr reinen, farblosen Produktes von angenehm fruchtartigem Geruch.

5,143 mg Subst. gaben 14,166 mg CO₂ und 3,250 mg H₂O

C₁₁H₁₂O₂ Ber. C 74,97 H 6,87%

Gef. „ 75,16 „ 7,07%

Synthese der Cumaronyl-3-essigsäure.

2-Brom-3-cyanmethyl-cumaron (IX).

Zu einer heissen Lösung von 1,0 g 2-Brom-3-brommethylcumaron in 6 cm³ Alkohol gibt man langsam unter Umschütteln die heisse Lösung von 0,169 g Natriumcyanid in 2 cm³ Wasser und hält 30 Minuten am Rückfluss im ruhigen Sieden. Dann lässt man erkalten und rührt das Reaktionsgemisch in 40 cm³ kaltes Wasser ein, wobei das rohe Nitril als körnige, gelbbraune Masse ausfällt. Nach dem Kühlen auf 0° nutsch man ab. Zur weiteren Reinigung wird der gut abgepresste Rückstand in 1 cm³ Tetrachlorkohlenstoff heiss gelöst und durch Zugabe von 3 cm³ Petroläther und Kühlen auf 0° das 2-Brom-3-cyanmethyl-cumaron zur Krystallisation gebracht. Man erhält 510 mg (63% der Theorie) eines gelbbraun gefärbten Krystallpulvers, das direkt zur Weiterverarbeitung verwendet wird.

Zur Analyse wurde aus Tetrachlorkohlenstoff-Petroläther umkrystallisiert. Farblose Blättchen vom Smp. 84—85°.

4,690 mg Subst. gaben 8,75 mg CO₂ und 1,02 mg H₂O

C₁₀H₆ONBr Ber. C 50,87 H 2,56%

Gef. „ 50,91 „ 2,43%

2-Brom-cumaronyl-3-essigsäure (X).

400 mg 2-Brom-3-cyanmethyl-cumaron werden in einem Kochglas auf dem Wasserbad in 4 cm³ Eisessig gelöst. Zur heissen Lösung gibt man langsam 4 cm³ konz. Salzsäure und hält 30 Minuten auf dem siedenden Wasserbad. Dann versetzt man das abgekühlte Reaktionsgemisch mit 4 cm³ Wasser und kühlt auf 0°, wobei die 2-Brom-cumaronyl-3-essigsäure als gelbbraune, mikrokrySTALLINE Masse ausfällt. Nach dem Abnutschen und Trocknen wiegt die Substanz 255 mg. Durch Aufarbeitung der Mutterlauge erhält man noch weitere 35 mg, so dass die Gesamtausbeute an roher 2-Brom-cumaronyl-3-essigsäure 290 mg (67% der Theorie) beträgt.

Das Rohprodukt muss vor der Hydrierung noch gereinigt werden. Man löst 600 mg Rohsäure in der Kälte in 5 cm³ n. Natronlauge, wobei vollständige Lösung eintritt, gibt eine Spatelspitze Tierkohle zu, kocht kurz auf und filtriert. Das auf 0° gekühlte Filtrat

versetzt man mit 2 cm³ konz. Salzsäure, wobei die 2-Brom-cumaronyl-3-essigsäure als noch etwas gelbbraun gefärbte, feste Masse ausfällt. Nach dem Abnutschen und Trocknen erhält man 520 mg Substanz, welche direkt zur nachfolgenden Hydrierung verwendet werden können.

Ein Analysenpräparat wurde durch zweimaliges Umkrystallisieren aus viel Wasser — 25 cm³ auf 100 mg — in Form farbloser Nadelchen vom Smp. 115—116° erhalten.

4,051 mg Subst. gaben 6,99 mg CO₂ und 1,08 mg H₂O

C₁₀H₇O₃Br Ber. C 47,09 H 2,77%

Gef. „ 47,09 „ 2,98%

Cumaronyl-3-essigsäure (XI).

Zu einer Lösung von 0,2 g Natriumhydroxyd in 5 cm³ Wasser gibt man 500 mg 2-Brom-cumaronyl-3-essigsäure und eine Spatelspitze *Raney*-Nickel. Dann wird bei Zimmertemperatur mit schwachem Überdruck hydriert, wobei nach 1,5 Stunden die berechnete Menge Wasserstoff eingetreten ist und die Hydrierung zum Stillstand kommt. Man nutschts vom Katalysator ab, kühlt das Filtrat auf 0° und fällt die Cumaronyl-3-essigsäure durch Zugabe von 1 cm³ konz. Salzsäure als körnigen, weissen Niederschlag aus. Nach dem Abnutschen und Waschen mit wenig kaltem Wasser trocknet man im Vakuumexsikkator. Man erhält 275 mg schon sehr reiner Substanz vom Rohschmelzpunkt 88—90°. Die Aufarbeitung der Mutterlauge ergibt weitere 15 mg reiner Säure, so dass die Gesamtausbeute an Cumaronyl-3-essigsäure 290 mg (84% der Theorie) beträgt.

Zur weiteren Reinigung wird aus einer Mischung von Tetrachlorkohlenstoff und Petroläther (1:1) umkrystallisiert. Beim langsamen Abkühlen krystallisiert die Cumaronyl-3-essigsäure in farblosen Nadelchen vom Smp. 89—90° (Lit. 89—90°¹⁾).

4,610 mg Subst. gaben 11,50 mg CO₂ und 1,96 mg H₂O

C₁₀H₈O₃ Ber. C 68,18 H 4,58%

Gef. „ 68,08 „ 4,76%

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

Universität Basel, Chemische Anstalt.

15. Über ein neues Reaktionsprodukt aus Aceton und Ammoniak

by R. B. Bradbury, N. C. Hancox and H. H. Hatt.

(4. XII. 47.)

In a paper of this title *E. Matter*²⁾ has described the preparation from acetone and ammonia of a base, C₉H₁₈N₂, which he has named acetoinin. We wish to point out that the hydrate of this base, which he also describes, is not new, having been reported by *Patterson* and *McMillan*³⁾ in 1921. *Matter* has overlooked this publication.

We also have been working with this reaction and have covered much the same ground as *Matter*. A short summary of our work appeared in *Chemistry and Industry* (April 21th. 1947 page 196) and the full account will be published this year in the *Journal of the Chemical Society of London*.

Council for Scientific and Industrial Research,
Division of Industrial Chemistry, Melbourne.

¹⁾ *V. Titoff, H. Müller und T. Reichstein*, loc. cit.

²⁾ *Helv.* **30**, 1114 (1947).

³⁾ *Soc.* **119**, 267 (1921).