

PAOLO DA RE und EDDA SANDRI

Über eine neue Synthese der 4-Hydroxy-cumarine

Aus dem Forschungslaboratorium der Recordati-Laboratorio Farmacologico S. p. A.,
Mailand (Italien)

(Eingegangen am 15. Januar 1960)

Durch Anwendung der Kolbe-Schmittschen Reaktion in der Modifikation von Marasse auf *o*-Hydroxyaryl-alkyl-ketone erhält man 4-Hydroxy-cumarine in guten Ausbeuten. Über die Reaktionsbedingungen und ihre Grenzen wird berichtet.

Die Entdeckung der antikoagulierenden Wirkung des 3,3'-Methylen-bis-[4-hydroxy-cumarins] oder Dicumarols¹⁾ hat die Aufmerksamkeit der Forscher auf die 4-Hydroxy-cumarin-Derivate gelenkt. So wurden einige weitere Verbindungen mit antikoagulierender Wirkung²⁾ entdeckt und kürzlich beim 4-Hydroxy-cumarin selbst eine ausgeprägte analgetische Wirkung³⁾ gefunden. Deshalb interessierten wir uns für einen neuen Syntheseweg für 4-Hydroxy-cumarine.

Die bisherigen Verfahren wurden kürzlich von J. BOYD und A. ROBERTSON⁴⁾ kritisch besprochen und durch ein eigenes Verfahren sowie dasjenige von C. MENTZER und Mitarbeitern⁵⁾ — der sog. thermischen Kondensation — ergänzt.

Die von uns auf die *o*-Hydroxyaryl-alkyl-ketone angewandte Kolbe-Schmittsche Methode zeichnet sich durch Einfachheit und Schnelligkeit aus und liefert befriedigende und reproduzierbare Resultate. Diese Möglichkeit ist in der Literatur noch nicht erwähnt.

R. LEVINE und C. R. HAUSER⁶⁾ haben gezeigt, daß man aus Aryl-alkyl-ketonen und Kohlendioxyd in Gegenwart von Natriumamid normalerweise wenig stabile β -Ketosäuren erhält, die dann mit Diazomethan verestert werden.

Bekannt ist auch die Anwendung der Kolbe-Schmitt-Reaktion auf *p*-Hydroxypropionphenon, die zum 3-Carboxyderivat führt⁷⁾.

Wendet man andererseits ein *o*-Hydroxyaryl-alkyl-keton an, in dem die Phenolfunktion auf Grund ihrer Stellung bemerkenswert unterdrückt ist, so kann man erwarten, daß im Gegensatz zum *p*-Isomeren eine bevorzugte Carboxylierung der Methylengruppe in α -Stellung zur Carbonylgruppe erfolgt, mit der Möglichkeit der Lactonisierung zwischen eingeführtem Carboxyl und phenolischem Hydroxyl unter Bildung eines α -Pyroneingriffs.

¹⁾ K. P. LINK, Harvey Lectures 39, 162 [1943—1944].

²⁾ Vgl. hierzu W. HÜCKEL, Pharmazeutische Chemie und Arzneimittelsynthese, F. Enke Verlag, Stuttgart 1954, Bd. II, S. 670.

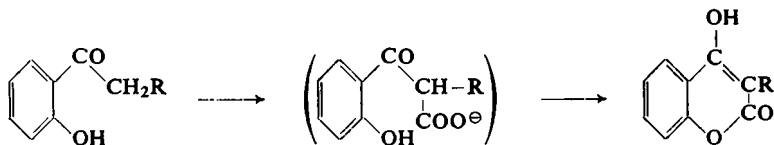
³⁾ P. STERN, Experientia [Basel] 13, 327 [1957]. ⁴⁾ J. chem. Soc. [London] 1948, 174.

⁵⁾ Bull. Soc. chim. France 1944, 171; 1949, 749; 1950, 1248.

⁶⁾ J. Amer. chem. Soc. 66, 1768 [1944].

⁷⁾ O. BAINE, G. F. ADAMSON, J. W. BARTON, J. L. FICHT, D. R. SWAYAMPATI und H. JESKEY, J. org. Chemistry 19, 510 [1954].

Führt man die Kolbe-Schmittsche Reaktion in der Modifikation von S. MARASSE⁸⁾ durch und läßt ein *o*-Hydroxyaryl-alkyl-keton mit Kohlendioxyd in Gegenwart eines Alkalicarbonates reagieren, so erhält man in der Tat die entsprechenden 4-Hydroxy-cumarine mit guten Ausbeuten:



Die Reaktion verläuft wahrscheinlich über eine β -Ketosäure, die sich durch Lactonbildung stabilisiert. Sie stellt einen speziellen Fall der allgemeineren Kolbe-Schmitt-Synthese⁹⁾ dar; man kann sie der von BOYD und ROBERTSON⁴⁾ zur Seite stellen, die über einen β -Ketoester unter Ausnutzung der Carbäthoxylierung von Arylalkylketonen mit Äthylcarbonat nach L. CLAISEN¹⁰⁾ verläuft.

Die Gegenwart von Substituenten am aromatischen Kern beeinflusst den Verlauf der Reaktion in derselben Weise wie bei der Kolbe-Schmitt-Synthese⁹⁾, die in Gegenwart elektronenanziehender Substituenten, wie z. B. mit 2- oder 4-Nitro-phenol und dem 2-Cyan-phenol, nicht gelingt, während sie durch elektronenliefernde Substituenten, wie Methoxyl-, Hydroxyl- und Aminogruppe, begünstigt wird.

In unserem Fall reagierten 3-Nitro- und 3-Cyan-2-hydroxy-propiofenon nicht, während 2-Hydroxy-4-methoxy-aceto- und -propiofenon normal reagierten.

Die Reaktionsbedingungen wurden insbesondere am 2-Hydroxy-propiofenon untersucht. Die drei den Reaktionsverlauf regulierenden Variablen, Temperatur, Kohlendioxyd-Druck und Zeit, erlauben eine weitgehende Beeinflussung der experimentellen Bedingungen. Dennoch gibt es wohl Grenzen, außerhalb derer die Reaktion nicht eintritt.

Während man z. B. bei 75° und 40 at Kohlendioxyd-Anfangsdruck in 4 Stdn. ca. 10% des 3-Methyl-4-hydroxy-cumarins erhält, findet unterhalb von 50°, bei gleichem Druck und gleicher Reaktionsdauer, keine Carboxylierung statt. Auch ist ein Minimum an Druck immer notwendig, da bei gewöhnlichem Druck keine Carboxylierung zu beobachten ist, nicht einmal unter den von J. I. JONES gefundenen Versuchsbedingungen für die Carboxylierung der Phenole¹¹⁾.

Bei 150°, 1 at Kohlendioxyd-Druck und einer Reaktionsdauer von 4 Stdn., erhält man nur 5% des 3-Methyl-4-hydroxy-cumarins. Der Kohlendioxyd-Druck hat einen gewissen Einfluß auf die Ausbeuten bei Werten zwischen 1 und 20 at. Oberhalb von 20 at beobachtet man keine nennenswerte Änderung der Ausbeute. Das Optimum der Reaktionsdauer liegt bei 3 Stdn.; eine Verlängerung der Versuchsdauer bis zu 8 Stdn. scheint keinen Einfluß auf die Ausbeuten zu haben.

Die besten Ausbeuten erhält man bei 130°, 20 at Kohlendioxyd-Anfangsdruck und 3 stdg. Reaktionsdauer.

⁸⁾ S. MARASSE, Dtsch. Reichs-Pat. 73 279 [1893], 78 708 [1894]; Friedl. 3, 821; 4, 152.

⁹⁾ A. S. LINDSEY und H. JESKEY, Chem. Reviews 57, 583 [1957].

¹⁰⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 20, 656 [1887]. ¹¹⁾ Chem. and Ind. 1958, 228.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Das Syntheseverfahren ist für alle untersuchten *o*-Hydroxyaryl-alkyl-ketone im wesentlichen dasselbe. Deshalb wird nur das mit 2-Hydroxy-propio-phenon ausführlich beschrieben.

Nach Beendigung der Reaktion wird die erhaltene feste Masse in Wasser aufgenommen und nicht umgesetztes Produkt abfiltriert oder mit einem Lösungsmittel extrahiert, je nachdem, ob das *o*-Hydroxyaryl-alkyl-keton fest oder flüssig ist.

Die Reaktionsbedingungen für die anderen untersuchten Verbindungen, Homologe und Substitutionsprodukte des *o*-Hydroxy-acetophenons, des 1-Acetyl- und 1-Propionyl-naphthols-(2) und der entsprechenden α -Naphthole, sind in der Bemerkung am Fuße der Tabelle angegeben. In dieser Tabelle sind die Ausgangsprodukte, die erhaltenen 4-Hydroxy-cumarine mit der entsprechenden Charakterisierung, die Reaktionsbedingungen und die analytischen Daten aufgeführt.

3-Methyl-4-hydroxy-cumarin: 15 g 2-Hydroxy-propio-phenon füllt man zusammen mit 50 g völlig trockenem Kaliumcarbonat in einen 500-ccm-Autoklaven. Man evakuiert und preßt

4-Hydroxy-cumarine aus *o*-Hydroxyaryl-alkyl-ketonen mittels der KOLBE-SCHMITT-Synthese

Acylphenol (Ausgangsprodukt)	4-Hydroxy-cumarin (Endprodukt)	Ausb. % d. Th.	Schmp. °C	Brutto- formel	Analysen		Lit.
					Ber.	Gef.	
2-Hydroxy-acetophenon (a)	4-Hydroxy-cumarin	31	207–209	C ₉ H ₆ O ₃ (162.1)	C 66.66 H 3.73	66.58 3.71	12)
2-Hydroxy-butyrophenon (b)	3-Äthyl-4-hydroxy-cumarin	59	153–155	C ₁₁ H ₁₀ O ₃ (190.2)	C 69.46 H 5.29	69.38 5.23	12)
2-Hydroxy-valerophenon (a)	3-Propyl-4-hydroxy-cumarin	40	139–140	C ₁₂ H ₁₂ O ₃ (204.2)	C 70.57 H 5.92	70.60 5.88	12)
2-Hydroxyphenyl-benzyl-keton (b)	3-Phenyl-4-hydroxy-cumarin	48	232–233	C ₁₅ H ₁₀ O ₃ (238.2)	C 75.62 H 4.23	75.50 4.15	4)
2-Hydroxy-4-methoxy-acetophenon (b)	7-Methoxy-4-hydroxy-cumarin	51	256–257	C ₁₀ H ₈ O ₄ (192.1)	C 62.50 H 4.20	62.30 4.18	4)
2-Hydroxy-4-methoxy-propio-phenon (b)	3-Methyl-7-methoxy-4-hydroxy-cumarin	41	224–225	C ₁₁ H ₁₀ O ₄ (206.2)	C 64.07 H 4.89	64.10 4.85	—
2-Hydroxy-5-methyl-propio-phenon (b)	3,6-Dimethyl-4-hydroxy-cumarin	52	252–254	C ₁₁ H ₁₀ O ₃ (190.2)	C 69.46 H 5.29	69.30 5.25	—
1-Acetyl-naphthol-(2) (a)	5,6-Benzo-4-hydroxy-cumarin	23	275–276	C ₁₃ H ₈ O ₃ (212.2)	C 73.57 H 3.80	73.60 3.80	—
1-Propionyl-naphthol-(2) (a)	3-Methyl-5,6-benzo-4-hydroxy-cumarin	63	190–192	C ₁₄ H ₁₀ O ₃ (226.2)	C 74.32 H 4.45	74.20 4.41	—
2-Acetyl-naphthol-(1) (a)	7,8-Benzo-4-hydroxy-cumarin	37	264–266	C ₁₃ H ₈ O ₃ (212.2)	C 73.57 H 3.80	73.54 3.78	13)
2-Propionyl-naphthol-(1) (a)	3-Methyl-7,8-benzo-4-hydroxy-cumarin	40	264–267	C ₁₄ H ₁₀ O ₃ (226.2)	C 74.32 H 4.45	74.30 4.47	—

Bemerkung: Die Menge des angewendeten wasserfreien Kaliumcarbonates beträgt ungefähr das Dreifache des Gewichts des eingesetzten Acylphenols. Der Kohlendioxid-Druck betrug 40 at (Anfangsdruck), die Reaktionsdauer 4 Stdn.; Reaktionstemperatur: (a) 150°, (b) 170°. Es wird aus verd. Äthanol umkristallisiert.

12) M. A. STAHMANN, I. WOLFF und K. P. LINK, J. Amer. chem. Soc. 65, 2286 [1943].

13) R. ANSCHÜTZ und F. RUNKEL, Liebigs Ann. Chem. 368, 48 [1909].

20 at *Kohlendioxyd* auf, erhitzt auf 130° und hält diese Temperatur 3 Stdn. Nach dem Abkühlen bläst man das *Kohlendioxyd* ab und löst den Inhalt des Autoklaven in Wasser auf. Die Lösung wird ein- oder zweimal mit einem Lösungsmittel (Äther oder Benzol) extrahiert. Aus der Benzolphase können 3 g Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden.

Die wäbr. Phase säuert man mit verd. Salzsäure an, filtriert den erhaltenen Niederschlag ab, wäscht gut mit Wasser aus und trocknet. Man erhält 10 g eines Rohproduktes, das aus verd. Alkohol umkristallisiert wird: 8 g weißes, kristallines *3-Methyl-4-hydroxy-cumarin* vom Schmp. 229—230°.

$C_{10}H_8O_3$ (176.1) Ber. C 68.17 H 4.57 Gef. C 68.20 H 4.58

ROBERT KLEMENT und KARL OTTO KNOLLMÜLLER *)

Salze und Derivate der Hydrazidothiophosphorsäuren

Aus dem Institut für Anorganische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 18. Januar 1960)

Es werden die folgenden neuen Verbindungen beschrieben: $(C_6H_5O)_2PS(N_2H_3)$ Hydrazidothiophosphorsäure-diphenylester, $Na_2PO_2S(N_2H_3)$ Natrium-hydrazidothiophosphat, $Na(K)POS(N_2H_3)_2$ Alkali-dihydrazidothiophosphate, außerdem die Acetonhydrazone von Hydrazidothiophosphorsäure-diphenylester und von Dihydrazidothiophosphorsäure-phenylester, für den eine einfachere Darstellungsvorschrift mitgeteilt wird. — Das in der Reihe der Amidothiophosphate noch fehlende Natrium-amidothiophosphat wird dargestellt.

Bisher sind rein anorganische Hydrazidothiophosphate unbekannt gewesen, nur ein Dihydrazidothiophosphorsäure-phenylester war beschrieben¹⁾. Wir haben nun auch den entsprechenden Monohydrazidothiophosphorsäure-diphenylester und durch Verseifung der Ester Salze der Monohydrazido-TPS und der Dihydrazido-TPS erhalten (TPS = Thiophosphorsäure H_3PO_3S). Wie bei den früher²⁾ beschriebenen Hydraziden der Monophosphorsäure ist auch bei den Hydraziden der TPS die Hydrazidogruppe nur mit einem N-Atom an P gebunden, so daß die Verbindungen mit Carbonylverbindungen, besonders mit Aceton, zu Hydrazonen kondensiert werden können. — Unter den Bedingungen, unter denen Phosphoryltrihydrazid $PO(N_2H_3)_3$ gefaßt werden kann²⁾, reagiert Thiophosphorylchlorid mit wasserfreiem N_2H_4 oder mit Hydrazinhydrat unter Bildung gelber bis brauner Zersetzungsprodukte, die in gebräuchlichen Lösungsmitteln unlöslich sind und mit Wasser langsam unter Entwicklung von H_2S und PH_3 reagieren. Daher ist also $PS(N_2H_3)_3$ bisher nicht zugänglich.

*) Aus der Dissertat. K. O. KNOLLMÜLLER, Univ. München 1959.

¹⁾ W. STRECKER und H. HEUSER, Ber. dtsh. chem. Ges. 57, 1364 [1924].

²⁾ R. KLEMENT und K. O. KNOLLMÜLLER, Chem. Ber. 93, 834 [1960]; Naturwissenschaften 46, 227 [1959].