

Norbert Matzat, Heinrich Wamhoff und Friedhelm Korte

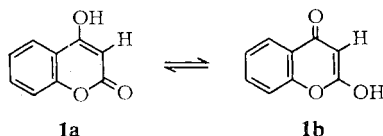
Acyl-lacton-Umlagerung, XLVI<sup>1)</sup>

## Zum Mechanismus der Acyl-Umlagerung am 4-Acetoxy-cumarin

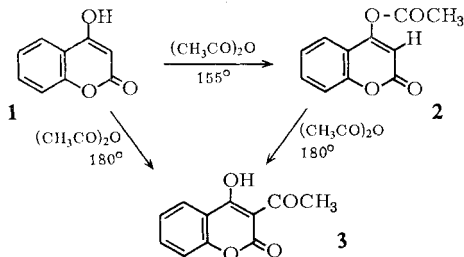
Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Bonn  
(Eingegangen am 24. März 1969)

Die Acyl-Umlagerung von 4-Acetoxy-cumarin (**2**) zu 4-Hydroxy-3-acetyl-cumarin (**3**) wird in Abhängigkeit von der Temperatur mit und ohne Lösungsmittel untersucht. Durch Abfang- und Kreuzversuche sowie durch Verwendung von deuterierten Verbindungen wird gezeigt, daß in allen untersuchten Fällen einem *intramolekularen* Mechanismus der Vorzug zu geben ist.

Im Rahmen unserer Arbeiten zur Synthese und Umlagerung von  $\beta$ -Acyl- $\delta$ -lactonen<sup>2)</sup> haben wir uns auch mit dem 4-Hydroxy-cumarin befaßt, da es bereits einen Substituenten in der präparativ schwer zugänglichen 4-Stellung besitzt. 4-Hydroxy-cumarin liegt in einem Tautomerie-Gleichgewicht vor („Cumarin-Chromon-Tautomerie“)<sup>3, 3a)</sup>, das durch Acetylierung der in Lösung vorhandenen tautomeren Form **1a** unterbunden wird<sup>3, 4)</sup>.



Eine Untersuchung dieser Acetylierung durch Dünnschichtchromatographie, IR- und NMR-Spektroskopie zeigt jedoch, daß sich je nach Reaktionstemperatur und Versuchsdauer 4-Acetoxy-cumarin (**2**), 4-Hydroxy-3-acetyl-cumarin (**3**) oder Gemische von **2** und **3** bilden. So erhält man bei Einwirkung von Acetanhydrid bei 155° 4-Acetoxy-cumarin<sup>4)</sup>, während sich oberhalb 180° ausschließlich 4-Hydroxy-3-acetyl-cumarin bildet.



<sup>1)</sup> XLV. Mittel.: H. Wamhoff, G. Höffer, H. Lander und F. Korte, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

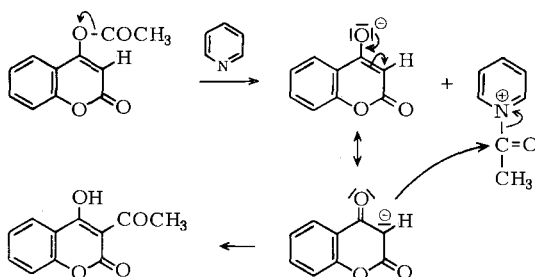
<sup>2)</sup> C. Lange, H. Wamhoff und F. Korte, Chem. Ber. 100, 2312 (1967).

<sup>3)</sup> F. Arndt, L. Loewe, R. Ün und E. Ayca, Chem. Ber. 84, 319 (1951).

<sup>3a)</sup> R. A. Abramovitch und J. R. Gear, Canad. J. Chem. 36, 1501 (1958).

<sup>4)</sup> R. Anschütz, Liebigs Ann. Chem. 367, 199 (1909).

Über die Umlagerung **2** → **3** in Gegenwart von Pyridin berichteten 1950 *Ukita* und *Matsumoto*<sup>5)</sup>. *Eisenhauer* und *Link*<sup>6)</sup> formulierten für diese Reaktion einen intermolekularen Mechanismus:



Nach *Brändström*<sup>7)</sup> können unter den dort<sup>6)</sup> beschriebenen Bedingungen der C-Acetylierung 1-Acetyl-pyridinium-Ionen nicht mit Sicherheit als Überträger der Acetylgruppe angesehen werden.

Die Reaktion ist jedoch nicht auf Pyridin als Lösungsmittel beschränkt. Wie aus den in der Tab. zusammengefaßten Versuchsergebnissen hervorgeht, kann diese Umlagerung auch ohne Lösungsmittel thermisch und in einer Reihe von anderen Lösungsmitteln quantitativ durchgeführt werden. Daher erscheint ein intermolekularer Reaktionsmechanismus zumindest bei Umlagerung in Äthanol und Wasser zweifelhaft, da man anstelle der 1-Acetyl-pyridinium-Ionen Essigsäure-äthylester bzw. Essigsäure neben 4-Hydroxy-coumarin als einzige Produkte auffinden müßte, was uns jedoch dünnschicht- und gaschromatographisch niemals gelang.

Umlagerungsversuche von 4-Acetoxy-coumarin (**2**) in verschiedenen Lösungsmitteln bzw. bei verschiedenen Temperaturen

Lösungsmittel	Zeit (Std.n.)	Umlagerung	ohne Lösungsmittel	
			T (°C)	Umlage- rung
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	48	+	120	—
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH/Polyphosphorsäure	12	+	140	—
95 proz. Äthanol	12	+	160	+ *)
Benzol (absol.)	72	—	170	+ *)
Benzol/Polyphosphorsäure	12	+	180	+
Chlorbenzol	72	+ *)	200	+
Chlorbenzol/Polyphosphorsäure	12	+		
Wasser	48	+		

+ bedeutet 100% Umlagerung. \*) Mit geringen Mengen Ausgangsverb.

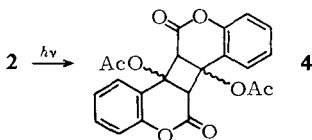
Die thermische Umlagerung läuft unterhalb 180° unvollständig, oberhalb dieses Bereiches jedoch quantitativ ab. Auch die Polarität der verwendeten Lösungsmittel hat großen Einfluß auf die Reaktion. In Benzol gelingt sie erst nach Zusatz katalytischer Mengen Polyphosphorsäure. Auch nach UV-Bestrahlung einer äthanolischen Lösung

<sup>5)</sup> *T. Ukita* und *M. Matsumoto*, J. Amer. chem. Soc. **72**, 5143 (1950).

<sup>6)</sup> *H. R. Eisenhauer* und *K. P. Link*, J. Amer. chem. Soc. **75**, 2044 (1953).

<sup>7)</sup> *A. Brändström*, Ark. Kemi **7**, 29 (1954).

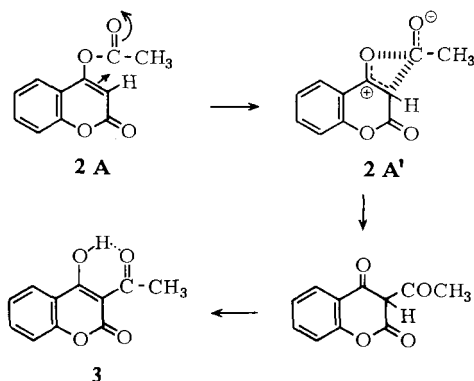
von **2** erkennt man durch Dünnschichtchromatographie das Umlagerungsprodukt **3**; jedoch kann nicht ausgeschlossen werden, daß diese Reaktion lediglich auf das Lösungsmittel zurückzuführen ist. Der größte Teil dimerisiert in bekannter Weise<sup>8-10</sup> zum Cyclobutan-Derivat **4**:



In qualitativen Versuchen war eine Konzentrationsabhängigkeit dieser Umlagerung für uns nicht feststellbar.

Bei Umlagerung von **2** in Gegenwart äquimolarer Mengen 4-Hydroxy-7-methyl-cumarin<sup>11</sup> müßte bei Vorliegen einer *intermolekularen* Reaktion ein Gemisch von 4-Hydroxy-3-acetyl-cumarin (**3**), 4-Hydroxy-cumarin (**1**), 4-Hydroxy-7-methyl-cumarin und 4-Hydroxy-7-methyl-3-acetyl-cumarin resultieren. Nach Umlagerung in Äthanol findet man jedoch **3** neben unumgesetztem 4-Hydroxy-7-methyl-cumarin. In umgekehrter Weise bildet sich bei Umlagerung von 4-Acetoxy-7-methyl-cumarin in Gegenwart von 4-Hydroxy-cumarin lediglich 4-Hydroxy-7-methyl-3-acetyl-cumarin als einziges Umlagerungsprodukt<sup>12</sup>.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß die vorliegende Umlagerung nach einem *intramolekularen* Mechanismus ablaufen dürfte, den man mit Übergangszustand **2A'** formulieren könnte:



Einen Beweis für das Vorliegen eines *intramolekularen* Mechanismus liefert ein Umlagerungsversuch unter den von *Eisenhauer* und *Link*<sup>6</sup>) beschriebenen Bedingungen, jedoch in Gegenwart von äquimolaren Mengen 1-Trideuteroacetyl-pyridiniumchlorid.

<sup>8)</sup> A. Schönberg, Präparative Organische Photochemie, S. 29ff., Springer Verlag, Berlin 1958.

<sup>9)</sup> G. O. Schenck, I. v. Wilucki und C. H. Krauch, Chem. Ber. **95**, 1409 (1962).

<sup>10)</sup> J. W. Hanifin und E. Cohen, J. org. Chemistry **33**, 2811 (1968).

<sup>11)</sup> E. Ziegler und H. Junek, Mh. Chem. **86**, 29 (1955).

<sup>12)</sup> Wir danken auch an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. E. Ziegler und Herrn Doz. Dr. Th. Kappe (Graz) für die Überlassung einer Probe von 4-Hydroxy-7-methyl-cumarin.

Wird der *intermolekulare* Weg beschritten, so hat man nach kurzer Zeit 1-Acetylpyridinium-Ionen neben 1-Trideuteroacetyl-pyridinium-Ionen vorliegen, die nun in Konkurrenz um das Enolat<sup>6)</sup> treten müßten. Eine anschließende NMR-spektroskopische Bestimmung der Intensität der Methylprotonen gegen die der Aromatenprotonen sollte dann eine Abschwächung von mindestens 50% ergeben, sofern der *intermolekulare* Weg beschritten wurde. Tatsächlich treten die Methylsignale des Umlagerungsproduktes aber ungeschwächt auf, und im IR-Spektrum beobachtet man keine C—D-Schwingungen. Da also kein Austausch der COCH<sub>3</sub>-Gruppe gegen die COCD<sub>3</sub>-Gruppe stattfindet, wird unter diesen Bedingungen der *intramolekulare* Weg gegenüber dem *intermolekularen* Weg deutlich bevorzugt.

Wie das NMR-Spektrum zeigt, liegt **3** als sehr stark chelatisierte und daher besonders energiearme phenanthren-artige Struktur vor (Brückenproton bei  $\tau$  -7.6). Aus der Literatur ist zudem bekannt<sup>13)</sup>, daß die Aktivierungsenergien von *O*- und *C*-Substitution nur geringe Unterschiede aufweisen.

Für Dehydracetsäure sind ähnliche NMR-Verschiebungen bekannt<sup>14)</sup>. Der *intramolekulare* Mechanismus dürfte auf die kürzlich beschriebene Reaktion von 4-Hydroxy-6-methyl-pyron-(2) mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Acylchloriden<sup>15)</sup> sowie auf die Acylierung dieser Verbindung<sup>16)</sup> übertragbar sein.

Herrn Prof. A. I. Meyers (New Orleans/Louisiana) danken wir für anregende Diskussionen und Herrn H. Lander für die NMR-Messungen.

## Beschreibung der Versuche

Die Schmp. sind nicht korrigiert. Für die spektroskopischen Messungen dienten folgende Geräte:

UV (CH<sub>3</sub>OH): Beckman DK-2-Spektrophotometer; IR (CHCl<sub>3</sub>, Dimethylsulfoxid und KBr): Perkin-Elmer-Spektrophotometer 237 und 221 (mit Gitter-Prismen-Austauscheinheit); NMR: Varian A-60-Spektrometer (für TMS  $\tau$  = 10).

4-Acetoxy-cumarin (**2**) wurde nach l.c.<sup>4)</sup> dargestellt.

### Umlagerungsversuche mit 4-Acetoxy-cumarin (**2**)

a) In *Acetanhydrid*: 16.2 g (100 mMol) **1** werden in 200 ccm *Acetanhydrid* bei 180° Ölbadtemperatur 6 Stdn. unter Rückfluß erwärmt. Nach Einengen der Lösung und Abkühlen auf Raumtemperatur wird in Eiswasser eingerührt. **3** fällt als brauner flockiger Niederschlag aus. Mehrfaches Umkristallisieren aus Äthanol/Aktivkohle liefert 4-Hydroxy-3-acetyl-cumarin in feinen farblosen Nadeln vom Schmp. 138° (Lit.<sup>6)</sup>: 134—136°). Ausb. 19.5 g (95%).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): Acetyl  $\tau$  7.23, arom. H 1.85—2.85, Chelatproton -7.68.

IR (CHCl<sub>3</sub>): Lacton 1725, Acetyl 1620/cm.

b) *Ohne Lösungsmittel*: Man erhitzt in einer Sublimationsapparatur 4-Acetoxy-cumarin im Ölbad auf 180—200°. Nach ca. 30 Min. kann man mit 75% Ausb. analytisch reines 4-Hydroxy-3-acetyl-cumarin (**3**) vom Kühlfinger isolieren.

c) In *Lösungsmitteln*: Wie in der Tab. S. 3123 beschrieben, wird eine 5—10proz. Lösung von **2** in den verschiedenen Lösungsmitteln zum Rückfluß erwärmt. Bei Umlagerung in

<sup>13)</sup> A. Brändström, Ark. Kemi **6**, 165 (1953).

<sup>14)</sup> T. M. Harris, C. M. Harris und M. P. Wachter, Tetrahedron [London] **24**, 6897 (1968).

<sup>15)</sup> K. Kato, Y. Shizuri, Y. Hirata und S. Yamamura, Chem. Commun. **1968**, 324.

<sup>16)</sup> E. Marcus, J. F. Stephen und J. K. Chan, J. Heterocyclic Chem. **6**, 13 (1969).

Wasser wird das feingepulverte Ausgangsmaterial gut mit dem Lösungsmittel verrührt. Der Verlauf der Reaktion wird dünn-schichtchromatographisch kontrolliert (Benzol/Aceton 9.5:0.5). Zur Trennung von eventuell nicht umgesetztem Ausgangsprodukt wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit 5proz. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung extrahiert und das bei Ansäuern dieser Lösung ausfallende Produkt abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert.

*Photodimerisierung des 4-Acetoxy-cumarins*: 200 ccm Äthanol werden mit 2.5 g **2** (12 mMol) in der Kälte gesättigt. Man bestrahlt 24 Stdn. bei Raumtemp. (Hg-Hochdruckbrenner Philips HPK 175 W im wassergekühlten Tauchschacht aus Pyrexglas). Bereits nach 1stdg. Bestrahlung scheiden sich farblose Kristalle ab. Nach Beendigung wird das ausgefallene Produkt abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.5 g (60%) Cyclobutan-Derivat **4**, Schmp. 262—264°.

IR (CHCl<sub>3</sub>): O-Acetyl 1790, Lacton 1750/cm.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): Acetyl  $\tau$  = 8.16, arom. H 2.3—3.0, 2 Cyclobutan-H 6.60.

UV:  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) 279, 273, 211 nm (3.63, 3.65, 4.58).

C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>O<sub>8</sub> (408.4) Ber. C 64.29 H 4.28 Gef. C 64.62 H 4.08

*Kreuzversuch 1: Umlagerung von 4-Acetoxy-cumarin in Gegenwart von 4-Hydroxy-7-methyl-cumarin*: 1.0 g (5.0 mMol) 4-Acetoxy-cumarin (**2**) und 0.9 g (5.0 mMol) 4-Hydroxy-7-methyl-cumarin werden in 25 ccm 95proz. Äthanol gelöst und 24 Stdn. unter Rückfluß erwärmt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand dünn-schichtchromatographisch und spektroskopisch untersucht (CHCl<sub>3</sub>/Aceton = 7:3). In allen untersuchten Fällen findet man 4-Hydroxy-3-acetyl-cumarin (**3**) neben unumgesetztem 4-Hydroxy-7-methyl-cumarin.

*Kreuzversuch 2: Umlagerung von 4-Acetoxy-7-methyl-cumarin in Gegenwart von 4-Hydroxy-cumarin*: 0.8 g (5.0 mMol) 4-Hydroxy-cumarin (**1**) und 1.1 g (5.0 mMol) 4-Acetoxy-7-methyl-cumarin werden in 20 ccm Pyridin gelöst und 48 Stdn. bei 37° gehalten. Anschließend gießt man in Eiswasser/HCl und filtriert vom ausgefallenen Niederschlag ab. Durch Digerieren mit kaltem Benzol oder Chloroform erhält man nach Abdampfen des Lösungsmittels 4-Hydroxy-7-methyl-3-acetyl-cumarin vom Schmp. 136°.

IR (CHCl<sub>3</sub>): Lacton 1725, Acetyl 1620/cm.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): arom. H  $\tau$  2.0—2.2, 2.7—3.0, Acetyl 7.25, 7-Methyl 7.55, Chelat-H —7.75.

Im Rückstand des Benzol- bzw. Chloroform-Extraktes befindet sich unumgesetztes 4-Hydroxy-cumarin vom Schmp. 205°.

*1-Trideuteroacetyl-pyridiniumchlorid* wird ähnlich l.c.<sup>17)</sup> erhalten: Zu 1 ccm Trideuteroacetylchlorid (Deut.-Grad 99%, E. Merck AG) in 10 ccm trockenem Petroläther (40—60°) wird bei —20° 1 ccm Pyridin getropft. Sogleich scheidet sich das Pyridiniumsalz als farbloser Feststoff ab und wird nach dem Absaugen rasch weiterverarbeitet.

*Umlagerung in Gegenwart von 1-Trideuteroacetyl-pyridiniumchlorid*: Durchführung, wie von Eisenhauer und Link<sup>6)</sup> beschrieben. Zu 2.5 g (12 mMol) **2** in 40 ccm Pyridin fügt man 2 g 1-Trideuteroacetyl-pyridiniumchlorid und hält 48 Stdn. auf 37°. Die rote Suspension wird in Eiswasser gegossen. Nach Ansäuern mit verd. Salzsäure und Abfiltrieren des Niederschlages erhält man aus CCl<sub>4</sub> feine Nadeln vom Schmp. 136°. Die Integration der NMR-Signale liefert bei  $\tau$  = 7.23 3 Methylprotonen, bei  $\tau$  = 1.85—2.85 4 Aromatenprotonen und bei  $\tau$  = —7.69 1 Chelatproton.

<sup>17)</sup> H. Adkins und Q. E. Thompson, J. Amer. chem. Soc. **71**, 2242 (1949).