

## Zur Chemie des 4-Oxy-cumarins.

I. Mitteilung: Eine neue Synthese des 4-Oxy-cumarins und seiner Derivate.

Von

**E. Ziegler und H. Junek.**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Graz.

Mit 1 Abbildung.

(Eingelangt am 9. November 1954.)

4-Oxy-cumarin entsteht in 85%iger Ausbeute bei der Kondensation von Malonsäure-diphenylester mit  $\text{AlCl}_3$ . Analog bilden sich im aromatischen Kern substituierte 4-Oxy-cumarine.  $\alpha$ -substituierte Malonsäure-diphenylester geben die entsprechenden in 3-Stellung substituierten 4-Oxy-cumarine. Schließlich können Phenole durch Naphthole oder Thiophenole ersetzt werden.

Das erstmals von *R. Anschütz*<sup>1</sup> synthetisierte 4-Oxy-cumarin (III) hat in den letzten Jahren als Ausgangsstoff zur Herstellung einiger Anticoagulantia und rodenticider Wirkstoffe eine gewisse Bedeutung erlangt.

Abkömmlinge des 4-Oxy-cumarins sind auch in der Natur aufgefunden worden, wie das Ammoresinol<sup>2</sup> (in Gummiresina Ammoniacum) und das 3,3'-Methylen-bis-(4-oxy-cumarin), das sogenannte Dicumarol. Letzteres ist in geschimmeltem Heu, das aus verschiedenen Steinkleearten (*Melilotus albus* und *officinalis*) gewonnen wird, entdeckt worden. Nach Verfütterung eines solchen Heues tritt beim Rind eine Krankheit auf, die in Nordamerika als „sweet clover disease“ (Süßkleekrankheit) bezeichnet wird. *L. M. Roderick*<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. **36**, 465 (1903). — *R. Anschütz, R. Anspach, R. Fresenius* und *R. Claus*, Ann. Chem. **367**, 196 (1909).

<sup>2</sup> *E. Späth, A. F. J. Simon* und *J. Lintner*, Ber. dtsh. chem. Ges. **69**, 1656 (1936).

<sup>3</sup> *J. Amer. Vet. Med. Assoc.* **74**, 314 (1929); *Amer. J. Physiol.* **96**, 413 (1931).

hat festgestellt, daß es sich hierbei um eine Hypoprothrombinämie (Mangel an Prothrombin, das die Blutgerinnung regelt und in der Leber bei Anwesenheit des Vitamins  $K_1$  gebildet wird) handelt. Schließlich gelang es *K. P. Link* und seinen Mitarbeitern<sup>4</sup> in den Jahren 1940/41 die hämorrhagisch wirkende Substanz zu isolieren, die bald darauf von *M. A. Stahmann*, *C. F. Huebner* und *K. P. Link*<sup>5</sup> in ihrer Konstitution erkannt worden war. Diese Substanz erwies sich mit dem ebenfalls im Jahre 1903 von *R. Anschütz*<sup>1</sup> aus 4-Oxy-cumarin und Formaldehyd synthetisierten Dicumarol identisch. Das Dicumarol verhindert demnach die normale Blutgerinnung, es ist ein Antagonist des Vitamins  $K_1$ .

Diese Entdeckung, die durch ein großangelegtes Programm der „Wisconsin Agricultural Experiment Station“ ermöglicht wurde, gab erst den Anstoß zur intensiven Bearbeitung der Chemie des 4-Oxy-cumarins. In der Folgezeit wurden in den verschiedensten Ländern 4-Oxy-cumarin-Derivate (Dicumarol, Tromexan, Warfarin, Tomorin, Cumopyran, Marcoumar usw.) synthetisiert und einerseits zur Behandlung verschiedener Krankheiten, wie Embolien, Thrombosen und Infarkten, andererseits zur Bekämpfung von schädlichen Nagern eingesetzt.

Das 4-Oxy-cumarin (III), das als Ausgangsstoff für die Synthesen solcher Arzneistoffe dient, war bisher relativ schwer zugänglich.

1. Die *Anschütz*<sup>1</sup>-Synthese, die vom Acetylsalicylsäurechlorid und Natrium-malonsäureester ausgeht, ist technisch kaum gangbar, da zuviel Zwischenstufen zu durchschreiten sind (Ausbeute etwa 40%).

2. *H. Pauly* und *K. Lockemann*<sup>6</sup> (1915) haben ein Verfahren ausgearbeitet, das noch schlechtere Ausbeuten (etwa 22%) gibt. Es besteht in einer Ringschlußreaktion des Acetyl-salicylsäure-methylesters mit metallischem Natrium. Auf Grund des kurzen Reaktionsweges hat aber dieses Verfahren trotz seiner Mängel eine gewisse technische Bedeutung erlangt.

3. Nach dem F. P. 941 418<sup>7</sup> (1947) entsteht III auch bei der Kondensation von o-Oxy-acetophenon mit Kohlensäureestern. Angaben über Ausbeuten werden im Patent keine gegeben.

4. Ein Verfahren<sup>8</sup>, das aber nur auf Phenole vom Typus des Resoreins und Phloroglucins anwendbar ist, benützt die Kondensationsfähigkeit solcher Phenole mit Cyanessigsäure in Gegenwart von  $ZnCl_2$ . Als Zwischenprodukte entstehen Ketimine substituierter 4-Oxy-cumarine.

Das nun zu besprechende neue Verfahren<sup>9</sup> (1953) besteht im Cycli-

<sup>4</sup> *H. A. Campbell*, *W. L. Roberts*, *W. K. Smith* und *K. P. Link*, *J. Biol. Chem.* **136**, 47 (1940); **138**, 21 (1941).

<sup>5</sup> *J. Biol. Chem.* **138**, 513 (1941).

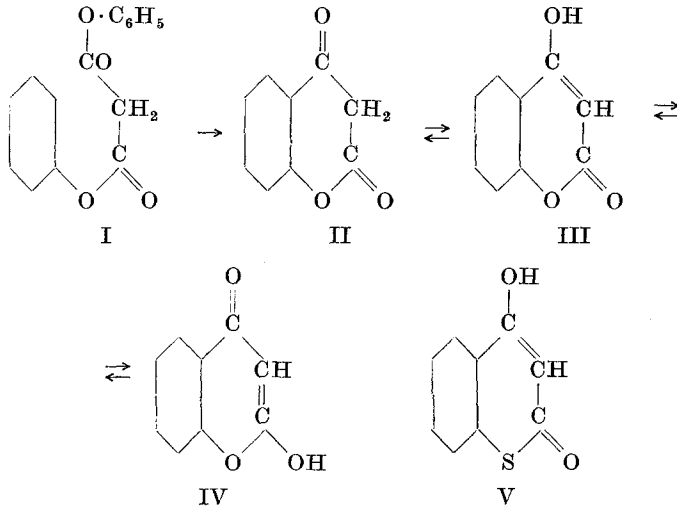
<sup>6</sup> *Ber. dtsh. chem. Ges.* **48**, 28 (1915).

<sup>7</sup> *Ward*, *Blenkinsop* und *Co.* und *M. Haydn Geoffry Dickenson*, *Chem. Zbl.* **1950 I**, 211.

<sup>8</sup> *A. Sonn*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **50**, 1292 (1947). — *K. H. Bauer* und *F. Schoder*, *Arch. Pharmaz.* **259**, 53 (1921).

<sup>9</sup> Zum Patent angemeldet und Schweizer Priorität vom 22. Juli 1953; Gesuch Nr. 94 610.

sierungsvermögen des Malonsäure-diphenylesters mit  $\text{AlCl}_3$  bei Temperaturen um  $180^\circ$ . 4-Oxy-cumarin entsteht hierbei in 85%iger Ausbeute und die Hälfte des eingesetzten Phenols wird frei.  $\text{BF}_3$  wirkt schon bei 120 bis  $140^\circ$ , die Ausbeute sinkt aber auf 40% ab.



Das auf diesem Wege hergestellte III erwies sich identisch mit anderen Präparaten, die nach älteren Verfahren<sup>1, 6</sup> gewonnen worden sind. Ihre Identität geht auch aus den übereinstimmenden Meßwerten der ultravioletten Absorptionsspektren<sup>10</sup> (siehe Abb. 1) hervor. Mit Formaldehyd gibt III sowohl in alkalischer als auch neutraler oder saurer Lösung Dicumarol. Mit p-Nitrobenzol-diazoniumchlorid wird letzteres leicht in  $\text{CH}_2\text{O}$  und 2,3,4-Triketochroman-p-nitrophenylhydrazon zerlegt.

Nach *F. Arndt* und Mitarbeitern<sup>11</sup> liegt 4-Oxy-cumarin in festem Zustand in Form III, in Lösung in Form IV (2-Oxy- $\gamma$ -pyron) vor, während II (2,4-Dioxy-chroman) anscheinend keine Rolle spielt.

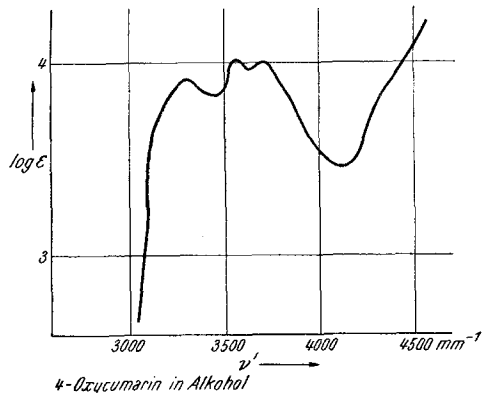


Abb. 1.

<sup>10</sup> Die Aufnahmen verdanken wir Herrn Dr. *W. Berndt*.

<sup>11</sup> *F. Arndt, L. Loewe, R. Ün* und *E. Ayça*, Ber. dtsh. chem. Ges. 84, 319 (1951).

Eine Beobachtung, die wir anlässlich des ersten Cyclisierungsversuches machten, läßt vermuten, daß zwei feste Formen des 4-Oxy-cumarins existent seien. In diesem einen Falle, der nicht wieder reproduzierbar war, schmolz das Produkt bei 207°, der Mischschmp. mit III lag aber bei 170 bis 183°. Es löste sich nicht in kalter Lauge und erstrahlte unter der Quarzlampe intensiv blau. Nach dem Umfällen aus heißer verd. NaOH zeigte sich diese Verbindung (II?) mit III völlig identisch. In der Annahme, daß die Synthese prinzipiell über II verlaufe, haben wir fast den gesamten Vorrat an II in III verwandelt.

Ausgehend von im Phenolkern substituierten Malonestern gelangt man zu substituierten 4-Oxy-cumarinen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1.

Subst.	° C Schmp.	° C Temp.	Zeit in Min.	Ausb. in %
6-Methyl . . . . .	240	180	20	96 (73)
8-Methyl . . . . .	224	190	15	45 (50)
6,7-Dimethyl . . .	243	180	15	70
6-Phenyl . . . . .	257	210—225	15	59
5,6-Benzo . . . . .	281	180	7	70
7,8-Benzo . . . . .	276	160	8	57

Die in der letzten Spalte der Tabelle 1 in Klammer gesetzten Werte geben die Ausbeuten an, die anfallen, wenn auf eine Isolierung der Ester verzichtet und im gleichen Kolben der Ringschluß mit  $\text{AlCl}_3$  durchgeführt wird. Bei der Herstellung von III bewährte sich dieses abgekürzte Verfahren jedoch nicht. Die entsprechenden Malonsäure-diphenylester wurden nach der Vorschrift von V. Auger und M. Billy<sup>12</sup>, die in der Umsetzung der Phenole mit Malonsäure und  $\text{POCl}_3$  besteht, dargestellt.

$\alpha$ -substituierte Malonsäureester geben in 3-Stellung substituierte 4-Oxy-cumarine (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2.

Subst.	° C Schmp.	° C Temp.	Zeit in Min.	Ausb. %	Ausb. % früherer Autoren
Methyl . . . . .	226	200	15	57	<i>M</i> <sup>21</sup> 67 (96 Stdn. 280°)
Äthyl . . . . .	154	210	15	74 (63)	<i>St</i> <sup>14</sup> 28
Propyl . . . . .	139	210	15	60 (65)	<i>St</i> <sup>14</sup> 23
Butyl . . . . .	157	195	15	85 (75)	<i>St</i> <sup>14</sup> 26
Amyl . . . . .	135	195	15	84	<i>St</i> <sup>14</sup> 30
Hexyl . . . . .	150	195	18	77	—
Phenyl . . . . .	230	190	10	80	<i>M</i> <sup>22</sup> 43 (72 Stdn. 260°)

Für die Herstellung solcher in der Tabelle 2 angeführten 4-Oxy-cumarin-Derivate sind bisher 3 Verfahren bekannt geworden:

<sup>12</sup> C. r. acad. sci., Paris 136, 556 (1903).

1. Nach *J. Boyd* und Mitarbeitern<sup>13</sup>, das eine Erweiterung des frz. Pat. 941418 darstellt.

2. Nach *M. A. Stahmann* und Mitarbeitern<sup>14</sup>, das in einer Variation des Verfahrens von *H. Pauly* und *K. Lockemann*<sup>6</sup> besteht.

3. Nach *G. Urbain* und *C. Mentzer*<sup>15</sup>, das die Kondensationsfähigkeit substituierter Malonsäure-diäthylester mit Phenolen ausnützt.

Schließlich wäre noch zu erwähnen, daß nach dem neuen Verfahren der Thiophenolester der Malonsäure 1-Thia-4-oxy-cumarin (V) gibt. Dieses reagiert mit Formaldehyd zu 3,3'-Methylen-bis-(1-thia-4-oxy-cumarin).

Da die älteren Verfahren zur Herstellung des 4-Oxy-cumarins und seiner Derivate von der Salicylsäure bzw. vom o-Oxy-acetophenon — also von Stoffen, von welchen relativ schwer Derivate zu erhalten sind — ausgehen, ist die neue Synthese den früheren an Variationsmöglichkeiten überlegen.

### Experimenteller Teil.

(Mikroelementaranalysen: *R. Kretz.*)

#### 1. 2,4-Dioxochroman (II)?

1,28 g Malonsäure-diphenylester (I) werden mit 5,28 g  $\text{AlCl}_3$   $\frac{1}{2}$  Std. auf  $130^\circ$  und dann allmählich auf  $170^\circ$  erhitzt. Nach Zersetzen der Schmelze fallen aus verd. Alkohol vollkommen farblose Nadeln vom Schmp.  $207^\circ$  an. Mischschmp. mit 4-Oxy-cumarin (III)  $170$  bis  $183^\circ$ .

$\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_3$ . Ber. C 66,66, H 3,73. Gef. C 66,94, H 4,01.

#### 2. 4-Oxy-cumarin<sup>1</sup> (III).

a) Aus I und  $\text{AlCl}_3$ : 12,8 g I werden mit 13,2 g  $\text{AlCl}_3$  25 Min. unter zeitweiligem Rühren auf  $180$  bis  $185^\circ$  erhitzt. Nach Zersetzen der Schmelze mit HCl wird aus NaOH-HCl umgefällt und aus verd. Alkohol kristallisiert. Ausbeute 7,2 g = 85%. Lange Nadeln vom Schmp.  $206$  bis  $207^\circ$ .

$\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_3$ . Ber. C 66,66, H 3,73. Gef. C 66,81, H 3,93.

b) Aus I und  $\text{BF}_3$ : 5,12 g I erhitzt man 30 Min. auf  $80^\circ$  unter Einleiten von  $\text{BF}_3$ . Dann wird 50 Min. auf  $120^\circ$  und noch 10 Min. auf  $140^\circ$  erhitzt. Ausbeute 40% an III. Ein bei  $180^\circ$  durchgeführter Versuch gibt nur Spuren an III vom Schmp.  $206^\circ$ .

c) Nach dem Direktverfahren: 4,7 g Phenol und 5,2 g Malonsäure werden mit 8,75 ml  $\text{POCl}_3$   $\frac{1}{2}$  Std. auf  $100^\circ$  erwärmt und nach dem Abkühlen mit 6,6 g  $\text{AlCl}_3$  versetzt. Anschließend wird noch 20 Min. auf  $180^\circ$  erhitzt. Durch Anreiben des Rohproduktes mit Alkohol und nachträglichem Fällen mit Wasser können 0,4 g III vom Schmp.  $207^\circ$  erhalten werden.

<sup>13</sup> *J. Boyd*, *A. Robertson* und *W. B. Whally*, *J. Chem. Soc. London* **1948**, 174.

<sup>14</sup> *M. A. Stahmann*, *J. Wolff* und *K. P. Link*, *J. Amer. Chem. Soc.* **65**, 2285 (1943).

<sup>15</sup> *Bull. soc. chim. France* **1944**, 171.

Der in Alkohol unlösliche Anteil schmilzt bei 249° und kristallisiert in goldgelben Plättchen. Über die Konstitution dieses Produktes soll später einmal berichtet werden.

### 3. 2,3,4-Triketochroman-p-nitrophenylhydrazon<sup>16</sup>.

0,42 g 3,3'-Methylen-bis-(4-oxy-cumarin)<sup>1</sup> vom Schmp. 284° (gereinigt aus Dioxan bzw. Pyridin-Wasser) löst man in 6 ml NaOH (5%ig) und kuppelt mit einer Diazoniumsalzlösung, bereitet aus 0,38 g p-Nitroanilin und 0,2 g NaNO<sub>2</sub>. Zur Aufrechterhaltung der Alkalität werden noch 12 ml 5%iger NaOH während der Kupplung zugefügt. Das Rohprodukt wird mit viel Aceton aufgeköcht und der Rückstand aus Dioxan-H<sub>2</sub>O kristallisiert. Schmp. 263°, identisch mit 2,3,4-Triketochroman-p-nitrophenylhydrazon<sup>16</sup>, erhalten durch Kupplung von III.

### 4. 4-Oxy-6-methylcumarin<sup>17</sup>.

a) Aus Malonsäure-(p-tolyl)-diester und AlCl<sub>3</sub>: 2,84 g des Esters (dargestellt nach dem Verfahren von V. Auger und M. Billy<sup>12</sup>, Schmp. 69°, identisch mit dem Präparat nach H. J. Backer und J. Lolkema<sup>18</sup>, synthetisiert aus p-Kresol und Malonylchlorid) werden mit 2,64 g AlCl<sub>3</sub> 20 Min. auf 180 bis 185° erhitzt. Aus Eisessig Nadeln vom Schmp. 240°. Ausbeute 1,7 g = 96%.

C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 68,18, H 4,58. Gef. C 67,90, H 4,70.

b) Nach der Direktmethode: 2,08 g Malonsäure, 4,32 g p-Kresol und 3,5 ml POCl<sub>3</sub> erhitzt man 15 Min. auf 125°. Nach dem Abkühlen setzt man 5,28 g AlCl<sub>3</sub> zu und erhitzt noch 20 Min. auf 180°. Ausbeute 2,6 g = 73%.

### 5. 4-Oxy-8-methylcumarin<sup>19</sup>.

a) Aus Malonsäure-(o-tolyl)-diester und AlCl<sub>3</sub>: Ansatz: 1,41 g Ester\* und 1,32 g AlCl<sub>3</sub> 15 Min. auf 190°. Aus verd. Alkohol Spieße vom Schmp. 224°. Ausbeute 0,4 g = 45%.

C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 68,18, H 4,58. Gef. C 68,45, H 4,69.

b) Nach der Direktmethode: Ansatz: 6,24 g Malonsäure, 12,96 g o-Kresol und 10,5 ml POCl<sub>3</sub> 40 Min. auf 100°. Dann 15,48 g AlCl<sub>3</sub> zugeben und 20 Min. unter Rühren auf 190° halten. Ausbeute 5,25 g = 50%, bezogen auf die eingesetzte Malonsäure.

### 6. 4-Oxy-6,7-dimethylcumarin.

Ansatz: 3,12 g Malonsäure-(3,4-dimethylphenol)-diester\* und 2,64 g AlCl<sub>3</sub> 15 Min. auf 180°. Das Rohprodukt wird wasserdampfdestilliert und dann umgefällt und getrocknet. Aus wenig Nitrobenzol (1 g auf 7 ml) und

<sup>16</sup> Ch. F. Huebner und K. P. Link, J. Amer. Chem. Soc. **67**, 99 (1945).

<sup>17</sup> R. Anschütz und J. Sieben, Ann. Chem. **367**, 251 (1909).

<sup>18</sup> Rec. trav. chim. Pays-Bas **57**, 1234 (1938).

<sup>19</sup> R. Anschütz und M. E. Scholl, Ann. Chem. **379**, 341 (1910).

\* Die mit einem Sternchen versehenen Ester wurden in den Laboratorien der J. R. Geigy A. G. (Basel) synthetisiert.

anschließend aus viel Tetrachloräthan bzw. Eisessig oder Essigester. Farblose Nadeln vom Schmp. 243°, Ausbeute 1,35 g = 70%.

$C_{11}H_{10}O_3$ . Ber. C 69,46, H 5,30. Gef. C 69,29, H 5,42.

#### 7. 4-Oxy-6-phenylcumarin.

Ansatz: 4,08 g Malonsäure-(4-oxydiphenyl)-diester\* und 2,64 g  $AlCl_3$  15 Min. auf 210 bis 225°. Das schwarze und zähe Rohprodukt wird umgefällt und vorerst aus Dioxan- $H_2O$  gereinigt. Aus Eisessig- $H_2O$  bzw. Nitrobenzol Nadeln vom Schmp. 257°. Ausbeute 1,4 g = 59%.

$C_{15}H_{10}O_3$ . Ber. C 75,62, H 4,23. Gef. C 75,45, H 4,49.

#### 8. 4-Oxy-5,6-benzocumarin.

Ansatz: 14,24 g Malonsäure-( $\beta$ -naphthol)-diester\* und 10,6 g  $AlCl_3$  7 Min. auf 180°. Die zähe und fast schwarze Masse wird mit Alkohol angerieben. Aus Eisessig- $H_2O$  noch nicht ganz reines Produkt. Ausbeute 6 g = 70%. Weitere Reinigung aus Alkohol mit Tierkohle oder aus Nitrobenzol. Nadeln, Schmp. 281°.

$C_{13}H_8O_3$ . Ber. C 73,57, H 3,80. Gef. C 73,90, H 3,92.

#### 9. 4-Oxy-7,8-benzocumarin<sup>20</sup>.

Ansatz: 10,68 g Malonsäure-( $\alpha$ -naphthol)-diester\* und 7,95 g  $AlCl_3$  7 Min. auf 160°. Nach Umfällen des Rohproduktes wird aus Alkohol- $H_2O$  nach Zusatz von Tierkohle gereinigt. Ausbeute 57%.

Zur Analyse wird mehrmals aus Dioxan- $H_2O$ , aus Amylacetat oder wenig Alkohol kristallisiert. Nadeln vom Schmp. 276 bis 277°. Nach *R. Anschütz* und *K. Runkel*<sup>20</sup> schmilzt diese Verbindung bei 256 bis 258°; wie aus ihren Analysenwerten hervorgeht, dürfte sie aber unrein gewesen sein.

$C_{13}H_8O_3$ . Ber. C 73,57, H 3,80. Gef. C 73,84, H 3,95.

#### 10. Methylmalonsäure-diphenylester.

5,9 g Methylmalonsäure werden mit 9,4 g Phenol und 15 g  $POCl_3$   $\frac{1}{2}$  Std. unter Rückfluß auf 100° erwärmt. Das Reaktionsprodukt wird gekühlt, mit  $H_2O$  versetzt und schließlich mit verd. Lauge geschüttelt. Das ursprünglich ölig anfallende Rohprodukt erstarrt. Aus verd. Alkohol lange Nadeln vom Schmp. 50°. Ausbeute 7,8 g = 60%.

$C_{16}H_{14}O_4$ . Ber. C 71,09, H 5,22. Gef. C 71,50, H 5,41.

#### 11. 3-Methyl-4-oxy-cumarin<sup>21</sup>.

Ansatz: 1,35 g Methylmalonsäure-diphenylester und 1,32 g  $AlCl_3$  15 Min. auf 200°. Nach dem Umfällen aus  $NaOH-HCl$  fallen 0,5 g = 57% an. Aus Eisessig Nadeln vom Schmp. 226°.

#### 12. Äthylmalonsäure-diphenylester.

2,64 g Äthylmalonsäure werden mit 3,76 g Phenol und 3,5 ml  $POCl_3$  20 Min. auf 145° erhitzt. Das Rohprodukt wird mit verd. Lauge gewaschen,

<sup>20</sup> *R. Anschütz* und *K. Runkel*, Ann. Chem. **368**, 48 (1909).

<sup>21</sup> *C. Mentzer* und *P. Vercier*, C. r. acad. sci., Paris **223**, 1674 (1951).

dann ausgeäthert, der Äther verdunstet und der Rückstand im Vak. destilliert. Sdp.<sub>17</sub> = 215°, Ausbeute 4 g = 71%.

C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 71,81, H 5,67. Gef. C 71,76, H 5,86.

### 13. 3-Äthyl-4-oxy-cumarin<sup>14</sup>.

a) Aus Äthylmalonsäure-diphenylester und AlCl<sub>3</sub>: Ansatz: 1,42 g Ester und 1,32 g AlCl<sub>3</sub> 15 Min. auf 210°. Aus verd. Alkohol Nadeln vom Schmp. 154°. Ausbeute 0,7 g = 74%.

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 69,42, H 5,29. Gef. C 69,32, H 5,58.

b) Nach der Direktmethode: Ansatz: 1,32 g Äthylmalonsäure, 1,88 g Phenol und 1,75 ml POCl<sub>3</sub> 20 Min. auf 145°. Dann 2,64 g AlCl<sub>3</sub> zusetzen und 15 Min. auf 210° erhitzen. Ausbeute 1,2 g = 63% vom Schmp. 154°.

### 14. Propylmalonsäure-diphenylester.

Eine Mischung von 3,76 g Phenol, 2,92 g Propylmalonsäure und 3,5 ml POCl<sub>3</sub> erhitzt man 20 Min. auf 145°. Nach dem Behandeln mit verd. Lauge wird ausgeäthert, der Äther vertrieben und der Rückstand im Vak. destilliert. Sdp.<sub>18</sub> = 213°, Ausbeute 3,9 g = 65%.

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 72,46, H 6,08. Gef. C 72,21, H 6,27.

### 15. 3-Propyl-4-oxy-cumarin<sup>14</sup>.

a) Aus Propylmalonsäure-diphenylester und AlCl<sub>3</sub>: Ansatz: 1,48 g Ester und 1,32 g AlCl<sub>3</sub> 15 Min. auf 210°. Aus verd. Alkohol oder viel Wasser Nadeln vom Schmp. 139°. Ausbeute 0,6 g = 60%.

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 70,57, H 5,92. Gef. C 70,64, H 6,07.

b) Nach der Direktmethode: Ansatz: 1,46 g Propylmalonsäure, 1,88 g Phenol und 1,78 ml POCl<sub>3</sub> 1/2 Std. auf 145°. Nach dem Erkalten werden vorsichtig 2,64 g AlCl<sub>3</sub> zugefügt und anschließend das Gemisch 15 Min. auf 210° erhitzt. Aus verd. Alkohol Nadeln vom Schmp. 139°. Ausbeute 1,3 g = 65%, bezogen auf die eingesetzte Propylmalonsäure.

### 16. Isopropylmalonsäure-diphenylester.

5,84 g Isopropylmalonsäure werden mit 7,52 g Phenol und 7 ml POCl<sub>3</sub> 20 Min. auf 145° erhitzt. Der Kolbeninhalt wird mit viel H<sub>2</sub>O gewaschen und leicht alkalisiert. Aus Alkohol Plättchen vom Schmp. 77°. Ausbeute 9 g = 74%.

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 72,46, H 6,08. Gef. C 72,41, H 6,12.

Dieser Ester läßt sich mit AlCl<sub>3</sub> nicht zum 3-Isopropyl-4-oxy-cumarin cyclisieren, es entsteht lediglich unter Abspaltung der Seitenkette in etwa 10%iger Ausbeute 4-Oxy-cumarin.

### 17. 3-Butyl-4-oxy-cumarin<sup>14</sup>.

a) Aus Butylmalonsäure-diphenylester\* und AlCl<sub>3</sub>: Ansatz: 18,72 g Ester und 15,84 g AlCl<sub>3</sub> 15 Min. auf 195°. Nach dem Umfällen wird aus verd. Alkohol gereinigt. Nadeln vom Schmp. 157°; Ausbeute 11 g = 85%.

C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 71,54, H 6,46. Gef. C 71,80, H 6,44.



b) Nach der Direktmethode: Ansatz: 4,8 g Butylmalonsäure, 5,34 ml  $\text{POCl}_3$  und 5,64 g Phenol 30 Min. auf  $135^\circ$ . Dann 7,92 g  $\text{AlCl}_3$  zufügen und 15 Min. auf  $195^\circ$  halten. Ausbeute 4,8 g = 75%. Schmp.  $157^\circ$ .

18. *3-Amyl-4-oxy-cumarin*<sup>14</sup>.

19,56 g Amylmalonsäure-diphenylester\* werden mit 15,84 g  $\text{AlCl}_3$  20 Min. auf  $195^\circ$  erhitzt. Das Reaktionsgut wird wasserdampfdestilliert zur Entfernung des Phenols und dann umgefällt. Aus verd. Alkohol Balken vom Schmp.  $135^\circ$ . Ausbeute 11,7 g = 84%.

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$ . Ber. C 72,39, H 6,94. Gef. C 72,60, H 7,04.

19. *3-Hexyl-4-oxy-cumarin*.

Ansatz: 20,4 g Hexylmalonsäure-diphenylester\* und 15,84 g  $\text{AlCl}_3$  18 Min. auf  $195^\circ$ . Nach Wasserdampfdestillation und Umfällen aus verd. Alkohol viereckige Plättchen vom Schmp.  $150^\circ$ .

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$ . Ber. C 73,14, H 7,36. Gef. C 73,42, H 7,62.

20. *3-Phenyl-4-oxy-cumarin*<sup>22</sup>.

Ansatz: 3,32 g Phenylmalonsäure-diphenylester\* und 2,64 g  $\text{AlCl}_3$  10 Min. auf  $190^\circ$ . Viereckige Plättchen aus Alkohol vom Schmp.  $230^\circ$ . Ausbeute 1,9 g = 80%.

$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_3$ . Ber. C 75,62, H 4,23. Gef. C 75,68, H 4,45.

21. *Malonsäure-(p-nitrophenol)-diester*<sup>18</sup>.

Ansatz: 6,95 g p-Nitrophenol, 2,6 g Malonsäure und 7,65 g  $\text{POCl}_3$  15 Min. auf  $110^\circ$ . Aus Eisessig oder Chlorbenzol Plättchen vom Schmp.  $203^\circ$ . Ausbeute 7,5 g = 86%.

$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_8\text{N}_2$ . Ber. C 52,03, H 2,91. Gef. C 51,97, H 2,82.

Dieser Ester läßt sich mit  $\text{AlCl}_3$  nicht cyclisieren.

22. *Benzylmalonsäure-(p-nitrophenol)-diester*.

Ansatz: 6,95 g p-Nitrophenol, 4,85 g Benzylmalonsäure und 7,65 g  $\text{POCl}_3$  30 Min. auf  $120^\circ$ . Aus Eisessig Plättchen, aus Amylacetat Nadeln vom Schmp.  $169^\circ$ . Ausbeute 8,5 g = 78%.

$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}_8\text{N}_2$ . Ber. C 60,55, H 3,69. Gef. C 60,95, H 3,90.

Dieser Ester läßt sich mit  $\text{AlCl}_3$  nicht cyclisieren. Ebenso negativ verlaufen analoge Versuche mit: Malonsäure-m-nitrophenol)\* bzw. -(m-methoxyphenol)\* und (4-oxydiphenyl-methan)-diester\*. Ferner reagieren nicht in diesem Sinne: Isopropyl\*, tert. Butyl\*, Benzyl\*, Cyclopentyl\*, Cyclohexyl\*, Cycloheptyl\*- und Allyl-malonsäure-diphenylester\*.

23. *Malonsäure-(thiophenol)-diester*<sup>23</sup>.

Ansatz: 4 ml Thiophenol, 2,08 g Malonsäure und 1,78 ml  $\text{POCl}_3$  25 Min. auf  $115$  bis  $120^\circ$ . Mit Alkohol anreiben und aus Alkohol kristallisieren. Schmp.  $94^\circ$ , Ausbeute 62%.

<sup>22</sup> C. Mentzer, D. Molho und P. Vercier, Bull. soc. chim. France 1949, 749.

<sup>23</sup> J. E. Purvis, H. O. Jones und H. S. Tasker, J. Chem. Soc. London 97, 2289 (1910).

24. *1-Thia-4-oxy-cumarin*<sup>24</sup> (V).

Ansatz: 2,88 g Thioester und 2,64 g  $\text{AlCl}_3$  15 Min. auf  $190^\circ$ . Mit verd. HCl zersetzen und aus dem Rohprodukt das Thiocumarin mit verd. NaOH herauslösen. Aus dem unlöslichen Anteil kann *Thianthren* vom Schmp.  $157^\circ$  isoliert werden. Die Auszüge werden angesäuert und V aus Chlorbenzol kristallisiert. Schmp.  $211^\circ$ , Ausbeute 0,9 g = 50%.

$\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_2\text{S}$ . Ber. C 60,66, H 3,39. Gef. C 60,90, H 3,66.

25. *3,3'-Methylen-bis-(1-thia-4-oxy-cumarin)*<sup>24</sup>.

0,2 g 1-Thia-4-oxy-cumarin werden in 20 ml  $\text{H}_2\text{O}$  aufgeschlämmt und mit 25 ml 35%igem Formaldehyd versetzt. Man schüttelt gut durch, erwärmt etwas und läßt 1 Std. stehen. Aus Dioxan sehr feine Kristalle vom Schmp.  $305^\circ$ .

$\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{S}_2$ . Ber. C 61,94, H 3,28. Gef. C 62,17, H 3,60.

C. Mentzer und Mitarbeiter<sup>24</sup> geben für diese Verbindung einen Schmp. von  $322^\circ$  an.

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der *J. R. Geigy A. G.*, Basel, durchgeführt, wofür wir Dank sagen.

<sup>24</sup> C. Mentzer, D. Meunier, J. Lecocq und D. Billet, Bull. soc. chim. France 12, 430 (1945).