

## Zur Chemie des 4-Hydroxy-cumarins\*

III. Mitteilung: Eine neue Synthese von in 3-Stellung substituierten 4-Hydroxy-cumarinen

Von

E. Ziegler\*\* und H. Junek

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie  
der Universität Graz

(Eingelangt am 15. Dezember 1955)

Beim Erhitzen von  $\alpha$ -substituierten Malonsäure-diphenylestern auf 300° entstehen in ausgezeichneter Ausbeute in 3-Stellung substituierte 4-Hydroxy-cumarine. Der Reaktionsmechanismus dieses „thermischen Verfahrens“ wird diskutiert.

In der Literatur sind für die Darstellung von in 3-Stellung substituierten 4-Hydroxy-cumarinen eine Reihe von Verfahren beschrieben worden. Zu erwähnen ist vor allem die Synthese von *M. A. Stahmann* und Mitarbeitern<sup>1</sup> und die von *C. Mentzer* und Mitarbeitern<sup>2</sup>. Die erstere bedient sich der Kondensationsfähigkeit acylierter Salicylsäure-methylester mit metallischem Natrium, die letztere der Kondensationsfähigkeit von Phenolen mit substituierten Malonsäure-diäthylestern. Von einiger Bedeutung ist auch das Verfahren nach *J. Boyd* und Mitarbeitern<sup>3</sup>. In diesem Falle wird die Reaktion zwischen o-Acylphenolen und Kohlen-

\* Herrn Prof. Dr. *H. Staudinger* zum 75. Geburtstag gewidmet.

\*\* Nach einem Vortrag, gehalten in Zürich am 27. VII. 1955 (XIV. Internationaler Chemiekongreß) bzw. in München am 15. IX. 1955 (Hauptversammlung der Gesellschaft deutscher Chemiker).

<sup>1</sup> *M. A. Stahmann*, *J. Wolff* und *K. P. Link*, *J. Amer. Chem. Soc.* **65**, 2285 (1943).

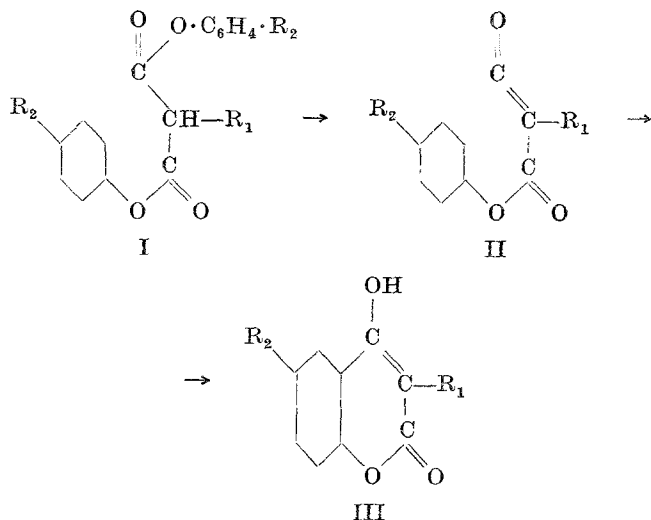
<sup>2</sup> *G. Urbain* und *C. Mentzer*, *Bull. soc. chim. France* **1944**, 171. — *C. Mentzer*, *D. Meunier*, *J. Lecocq* und *D. Billet*, ebenda **1945**, 430. — *C. Mentzer*, *P. Vercier* und *D. Molho*, ebenda **1949**, 749; **1950**, 1248; *C. r. acad. sci., Paris* **223**, 1674 (1951).

<sup>3</sup> *J. Boyd*, *A. Robertson* und *W. B. Whalley*, *J. Chem. Soc. London* **1948**, 174.

säure-diäthylester benützt. Die Ausbeuten liegen aber bei allen Synthesen fast durchwegs unter 50%.

Einen Fortschritt brachte schließlich das Verfahren von *E. Ziegler* und *H. Junek*<sup>4</sup>, welches in der Cyclisierung  $\alpha$ -substituierter Malonsäure-diphenylester mit  $\text{AlCl}_3$  bei  $180^\circ$  besteht. Bei Malonestern, die am  $\alpha$ -C-Atom eine verzweigte Gruppe, wie die Isopropyl- oder Isoamyl- bzw. auch die Benzylgruppe tragen, versagt dieses Verfahren. Unter Abspaltung der jeweiligen Seitenkette entsteht hier lediglich 4-Hydroxy-cumarin.

Da das 3-Benzyl-4-hydroxy-cumarin bzw. dessen Derivate physiologisch interessant sind (als Anticoagulantia), versuchten wir das erwähnte „katalytische Verfahren“ durch ein milder verlaufendes zu ersetzen. Dies gelang uns durch Erhitzen von  $\alpha$ -substituierten Malonsäure-diphenylestern I in Abwesenheit von Katalysatoren auf  $300^\circ$ .



Die Ergebnisse, die dieses „thermische Verfahren“<sup>5</sup> bringt, sind in der Tabelle 1 zusammengefaßt.

Bei Temperaturen unterhalb  $300^\circ$  sinken die Ausbeuten rasch ab, wie das Beispiel des Phenylmalonsäure-diphenylesters (Tabelle 2) zeigt.

Nicht ausnützlich ist das „thermische Verfahren“ zur Herstellung des 4-Hydroxy-cumarins selbst. Diese Tatsache läßt sich mit der intermediären Entstehung von Ketenestern II erklären. Bei den  $\alpha$ -substituierten Malonsäure-diphenylestern I ist unter Abspaltung von Phenol die Bildung

<sup>4</sup> Mh. Chem. 86, 29 (1955).

<sup>5</sup> Schweizer Patentanmeldung Nr. 9217 vom 17. VIII. 1954.

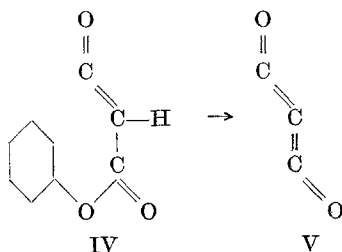
Tabelle 1

Subst. R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub>	°C Schmp.	Zeit in Min.	Ausbeute %		Ausbeute % früherer Autoren	
			therm.	katalyt.		
R <sub>1</sub> = CH <sub>3</sub>	R <sub>2</sub> = H . . . .	60	65	57	M 67	
R <sub>1</sub> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		90	96	74	St 28	
R <sub>1</sub> = C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		120	93	60	St 23	
R <sub>1</sub> = C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> iso		90	73	—	St 30	
R <sub>1</sub> = C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		157	120	91	85	St 26
R <sub>1</sub> = C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>		135	60	81	84	St 30
R <sub>1</sub> = C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> iso		122	90	91	—	—
R <sub>1</sub> = C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>		150	60	80	77	—
R <sub>1</sub> = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		230	35	93	80	M 43
R <sub>1</sub> = CH <sub>2</sub> · C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		202	30	97	—	St 22
R <sub>1</sub> = CH <sub>2</sub> · C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , R <sub>2</sub> = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> . . .		196	45	80	—	—
R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = CH <sub>2</sub> · C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> . . . . .		203	45	82	—	—

relativ stabiler Ketenester (II) möglich, die sich dann bei den hohen Temperaturen unter Cyclisierung zu III stabilisieren. Bei den in  $\alpha$ -Stellung nicht substituierten Malonsäure-diphenylestern entstehen zwischendurch wohl auch Ketenester IV, die aber, wenn sie nicht durch AlCl<sub>3</sub> sofort abgefangen werden, in Phenol und Kohlensuboxyd V zerfallen.

Tabelle 2

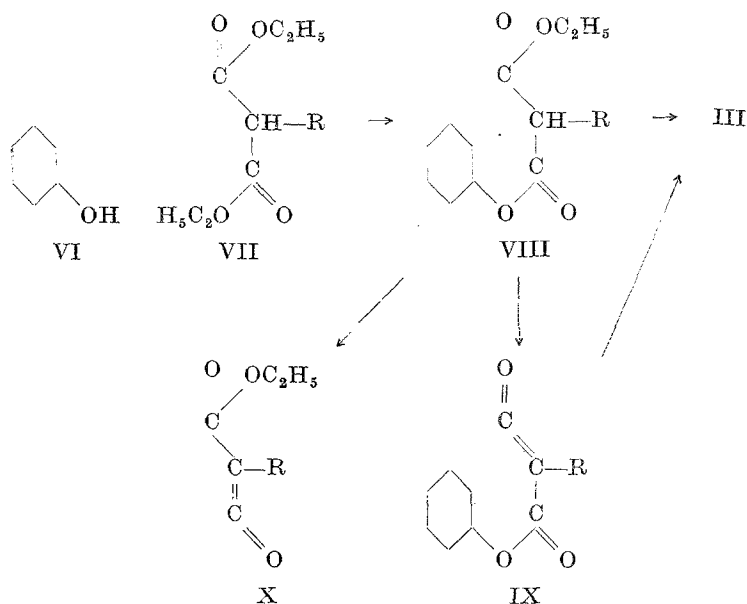
°C Temp.	Zeit in Min.	Ausb. %
300	35	98
260	40	93
240	100	60
220	140	14
200	210	3,5



Da aber solche Ausweichreaktionen bei den  $\alpha$ -substituierten Malonsäure-diphenylestern (I) unmöglich sind, verlaufen in diesen Fällen die Cyclisierungen zu III so glatt.

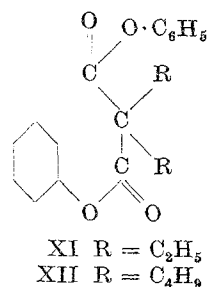
Durch diese Interpretation wird auch der Mechanismus der relativ schlecht verlaufenden Synthese nach C. Mentzer<sup>2</sup> verständlich. C. Mentzer nimmt an, daß vorerst aus Phenol (VI) und dem  $\alpha$ -substituierten Malonsäure-diäthylester VII der gemischte Ester VIII und aus diesem durch Abgabe von Alkohol III entsteht.

Um diese Ansicht zu überprüfen, haben wir den Äthylmalonsäure-äthyl-phenylester (VIII, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) synthetisiert und ihn der thermischen Behandlung unterworfen. Nach dreistündiger Reaktionsdauer entstanden 31%, nach vierstündiger 56% 3-Äthyl-4-hydroxy-cumarin (gegenüber 96%, siehe Tabelle 1). Diese relativ geringe Ausbeute ist



nun durch die asymmetrische Struktur des gemischten Esters VIII, der sowohl zu IX als auch zu X zerfällt, bedingt. Die eventuelle Bildung von X ist nun die Ursache für die geringe Ausbeute an III.

Diese Ketenestertheorie gewinnt durch das thermische Verhalten folgender  $\alpha,\alpha$ -disubstituierter Malonsäure-diphenylester (XI und XII) sehr an Wahrscheinlichkeit. Der Diäthylmalonsäure-diphenylester XI sowie der analog gebaute Dibutylester XII lassen sich nach dem „thermischen Verfahren“ nicht cyclisieren, da eine intermediäre Bildung von Ketenestern hier unmöglich erscheint.  $\text{AlCl}_3$  dagegen erzwingt in diesen Fällen unter teilweiser bzw. vollkommener Abspaltung der  $\alpha$ -ständigen Seitenketten einen Ring-schluß. So entsteht auf XI 3-Äthyl-4-hydroxy-cumarin und aus XII das unsubstituierte 4-Hydroxy-cumarin. Die Eliminierung der Seitenketten erfolgt aber wohl primär aus den Estern unter Bildung von Verbindungen vom Typ I, die dann leicht einer Ketenisierung und somit auch der Cyclisierung zugänglich sind.



### Experimenteller Teil

(Mikroelementaranalysen: *R. Kretz*)

I. 3-Methyl-4-hydroxy-cumarin<sup>2, 4</sup>. 2 g Methylmalonsäure-diphenylester<sup>4</sup> werden in einem Kölbchen mit aufgesetztem Kühlrohr 1 Std. auf 300° er-

hitzt. Die nach dem Erkalten kristallin erstarrende Masse wird aus NaOH-HCl umgefällt und aus Eisessig gereinigt. Nadeln vom Schmp. 226°; Ausbeute 0,85 g = 65%.

$C_{10}H_8O_3$ . Ber. C 68,17, H 4,57. Gef. C 68,37, H 4,63.

2. *3-Äthyl-4-hydroxy-cumarin*<sup>1, 4</sup>. 4 g Äthylmalonsäure-diphenylester<sup>4</sup> werden 90 Min. auf 300° erhitzt. Aus verd. Alkohol Nadeln vom Schmp. 154°. Ausbeute 2,5 g = 96%.

3. *3-Propyl-4-hydroxy-cumarin*<sup>1, 4</sup>. 4 g Propylmalonsäure-diphenylester werden 120 Min. auf 300° erhitzt. Die Flüssigkeit beginnt mit zunehmender Reaktionsdauer stark zu siedeln. Aus viel Wasser Nadeln vom Schmp. 137°. Ausbeute 2,55 g = 93%.

4. *3-Isopropyl-4-hydroxy-cumarin*<sup>1</sup>. 4 g Isopropylmalonsäure-diphenylester<sup>4</sup> werden 90 Min. auf 300° erhitzt und dann das Rohprodukt aus NaOH-HCl umgefällt. Aus verd. Alkohol Balken vom Schmp. 170°. Ausbeute 2 g = 73%.

$C_{12}H_{12}O_3$ . Ber. C 70,57, H 5,92. Gef. C 70,69, H 6,09.

5. *3-Butyl-4-hydroxy-cumarin*<sup>1, 4</sup>. Aus 4 g Butylmalonsäure-diphenylester<sup>6</sup> entstehen unter analogen Bedingungen 2,55 g = 91% 3-Butyl-4-hydroxy-cumarin. Aus verd. Alkohol Nadeln vom Schmp. 157°.

6. *3-Amyl-4-hydroxy-cumarin*<sup>1, 4</sup>. Aus Amylmalonsäure-diphenylester<sup>6</sup> entstanden Balken vom Schmp. 135°. Ausbeute 81%.

7. *3-Isoamyl-4-hydroxy-cumarin*. 10 g Isoamylmalonsäure-diphenylester<sup>6</sup> werden 90 Min. auf 300° erhitzt. Aus verd. Alkohol Nadeln vom Schmp. 122°. Ausbeute 6,45 g = 91%.

$C_{14}H_{16}O_3$ . Ber. C 72,39, H 6,94. Gef. C 72,38, H 7,01.

8. *3-Hexyl-4-hydroxy-cumarin*<sup>4</sup>. Aus 4 g Hexylmalonsäure-diphenylester<sup>6</sup> entstehen unter analogen Bedingungen (60 Min.) 2,25 g = 80% aus Alkohol kristallisierende Plättchen vom Schmp. 150°.

9. *3-Phenyl-4-hydroxy-cumarin*<sup>2, 4</sup>. 4 g Phenylmalonsäure-diphenylester<sup>6</sup> geben nach 35 Min. (300°) 2,8 g = 98%. Aus Alkohol Plättchen vom Schmp. 230°.

10. *3-Benzyl-4-hydroxy-cumarin*<sup>2</sup>. 4 g Benzylmalonsäure-diphenylester<sup>6</sup> werden 30 Min. auf 300° erhitzt, das Rohprodukt umgefällt und dann aus Alkohol kristallisiert; Stäbchen vom Schmp. 202°; Ausbeute 2,85 g = 97%.

$C_{16}H_{12}O_3$ . Ber. C 76,17, H 4,79. Gef. C 76,40, H 5,05.

11. *3-Benzyl-4-hydroxy-6-phenyl-cumarin*. 9 g Benzylmalonsäure-(4-hydroxy-diphenyl)-diester<sup>6</sup> werden in einem 100 ml Weithalskolben mit aufgelegtem Uhrglas durch 45 Min. auf 300° erhitzt. Das bei der Reaktion freiwerdende p-Phenyl-phenol schlägt sich auf diesem nieder. Nach Reinigung des Rohproduktes durch H<sub>2</sub>O-Dampfdestillation kristallisiert man aus Toluol-Xylol oder Eisessig. Spieße vom Schmp. 196°; Ausbeute 4,8 g = 80%.

$C_{22}H_{16}O_3$ . Ber. C 80,47, H 4,91. Gef. C 80,67, H 4,77.

12. *3,6-Dibenzyl-4-hydroxy-cumarin*. 12 g Benzylmalonsäure-(4-hydroxy-diphenyl-methan)-diester<sup>6</sup> werden in einem Schwertkolben 45 Min. auf 300° erhitzt. Nach dem Erkalten setzt man eine Kapillare ein und destilliert bei 240°/12. Es gehen dabei zirka 3,2 g 4-Hydroxy-diphenylmethan über.

<sup>6</sup> Wurde in den Laboratorien der J. R. Geigy A. G. (Basel) synthetisiert.

Der Rückstand gibt aus Alkohol Nadeln vom Schmp. 202 bis 203°. Löslich auch in Toluol, Xylol oder Eisessig. Ausbeute 6,4 g = 82%.

$C_{23}H_{18}O_3$ . Ber. C 80,68, H 5,30. Gef. C 80,78, H 5,19.

13. *Äthylmalonsäure-äthyl-phenylester*. 8 g Äthylmalonsäure-monoäthylester werden mit 4,7 g Phenol und 7,6 g  $POCl_3$  45 Min. auf 100° erhitzt. Nach Schütteln des Rohproduktes mit verd. NaOH scheidet sich ein Öl ab, das nach der Isolierung bei 153°/11 bzw. 166°/17 siedet. Ausbeute 6,5 g = 55%.

$C_{13}H_{16}O_4$ . Ber. C 66,08, H 6,82. Gef. C 66,24, H 6,78.

Durch 3- bzw. 4stünd. Erhitzen dieses gemischten Esters auf 300° bildet sich 3-Äthyl-4-hydroxy-cumarin vom Schmp. 154°. Ausbeute 31 bzw. 56%.

14. *Diäthylmalonsäure-diphenylester*<sup>7</sup>. 3,2 g Diäthylmalonsäure und 3,7 g Phenol werden mit 3,5 ml  $POCl_3$  20 Min. auf 145° erhitzt. Das mit verd. NaOH behandelte und mit  $H_2O$  gut gewaschene Rohprodukt wird ausgeäthert, getrocknet und dann destilliert. Sdp.<sub>15</sub> 215 bis 220°. Ausbeute 5 g = 78%.

Bei der Kondensation mit  $AlCl_3$  (180°) entsteht aus dem Ester XI in geringer Ausbeute 3-Äthyl-4-hydroxy-cumarin.

15. *Dibutylmalonsäure-diphenylester*. 17,3 g Dibutylmalonsäure, 15,2 g Phenol und 16 g  $POCl_3$  werden 20 Min. auf 140° erhitzt. Den ätherischen Auszug destilliert man im Vak. Sdp.<sub>13</sub> 235 bis 237°, Schmp. 42°.

$C_{23}H_{28}O_4$ . Ber. C 74,97, H 7,65. Gef. C 75,20, H 8,08.

Die Kondensation des Esters XII mit  $AlCl_3$  (180°) gibt in geringer Menge 4-Hydroxy-cumarin.

Für die großzügige Unterstützung, die unserer Arbeit durch die *J. R. Geigy A. G.*, Basel, zuteil wurde, sagen wir Dank.

<sup>7</sup> *Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie*, 4. Aufl., I. Ergänzungsw. Bd. VI, S. 88.