

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

IV. Mitteilung: Eine Synthese des  
3-(1'-Phenyl-propyl)-4-hydroxy-cumarins<sup>1</sup>

Von

H. Junek und E. Ziegler

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie  
der Universität Graz

(Eingelangt am 15. Dezember 1955)

Bei der thermischen Behandlung von  $\alpha$ -substituierten Malonsäure-phenolestern entstehen 3-substituierte 4-Hydroxy-cumarine<sup>2</sup>, daneben mitunter aber auch Derivate des 4'-Hydroxy-(1,2-pyrano-5',6' : 3,4-cumarins).

Nach E. Ziegler und H. Junek<sup>2</sup> entstehen beim Erhitzen von  $\alpha$ -substituierten Malonsäure-diphenylestern auf etwa 300° („thermisches Verfahren“) allgemein nur in 3-Stellung substituierte 4-Hydroxy-cumarine. Eine Ausnahme macht jedoch, wie wir zeigen wollen, der (1'-Phenyl-propyl)-malonsäure-diphenylester I. Dieser Ester gibt nämlich bei der thermischen Behandlung (230 bis 240°) neben 3-(1'-Phenyl-propyl)-4-hydroxy-cumarin IV noch 3'-(1'-Phenyl-propyl)-4'-hydroxy-(1,2-pyrano-5',6' : 3,4-cumarin) IX und Propenylbenzol VI. Bei höheren Temperaturen (280 bis 320°) entstehen nur VI und IX.

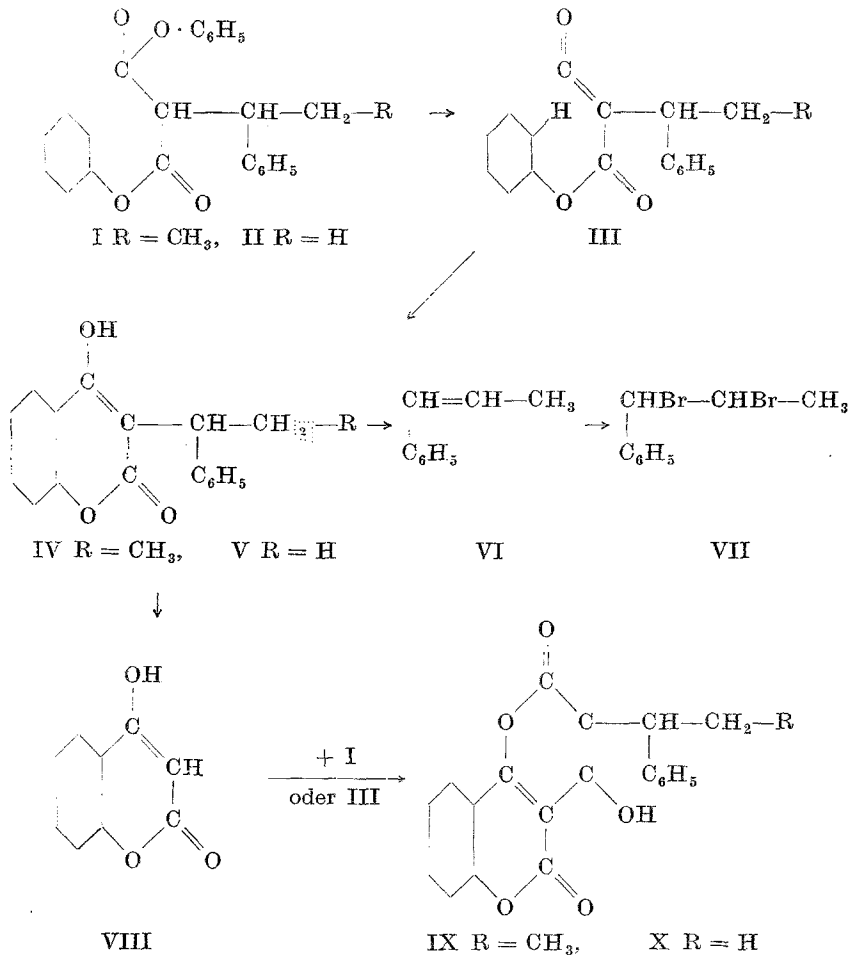
Die Möglichkeit einer gleichzeitigen Bildung von IV, VI und IX aus I gibt nebenstehendes Reaktionsschema wieder.

Danach müßte vorerst aus I das 4-Hydroxy-cumarin-Derivat IV und aus diesem nach Abspaltung von Propenyl-benzol (VI) 4-Hydroxy-cumarin (VIII) entstehen. VIII müßte dann weiterhin mit dem Ausgangs-

\* Herrn Prof. Dr. A. Wacek zum 60. Geburtstag gewidmet.

<sup>1</sup> 3-(1'-Phenyl-propyl)-4-hydroxy-cumarin ist eine stark hämorrhagisch wirkende Substanz und identisch mit „Marcoumar“ Roche [synthetisiert von Grüssner, Hegedüs und Winterstein, F. Hoffmann-La Roche A. G., Basel; siehe auch R. Jürgens, Schweiz. Med. Wschr. **20**, 471 (1953)].

<sup>2</sup> Mh. Chem. **87**, 212 (1956).



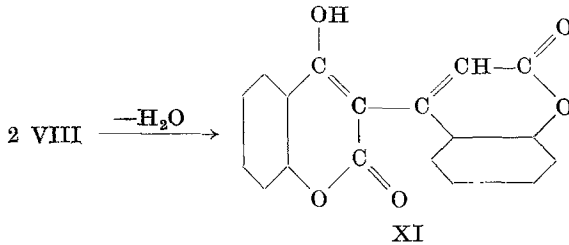
ester I (unter Umesterung) oder mit III (Ketenesteranlagerung) zu IX reagieren.

Dieses Reaktionsschema gewinnt durch eine Reihe von experimentellen Tatsachen an Beweiskraft wie:

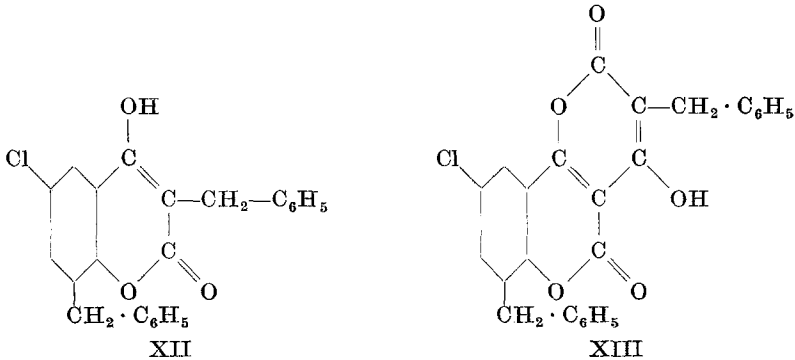
1. Durch die Isolierung des 3-(1'-Phenyl-propyl)-4-hydroxy-cumarins IV und des Propenyl-benzols VI in Form der Dibromverbindung VII.

2. Durch die von uns an IV beobachtete thermische Instabilität, die den leichten Zerfall in VI und VIII bedingt. 4-Hydroxy-cumarin VIII wird allerdings als solches nicht gefunden, da es unter diesen Bedingungen zu 3-Cumarinyl-(4')-4-hydroxy-cumarin XI reagiert.

3. Schließlich durch die glatte Bildung von IX (63%) aus 4-Hydroxy-cumarin (VIII) und dem Ester I.



Analog dem Ester I verhält sich der homologe 3-(1'-Phenyl-äthyl)-malonsäure-diphenylester II. Er gibt beim Erhitzen auf 180° 3-(1'-Phenyl-äthyl)-4-hydroxy-cumarin V und den Tricyclus X. Ein etwas anderes Verhalten zeigt der Benzylmalonsäure-bis-(2-hydroxy-5-chlor-diphenylmethan)-ester. Aus diesem bildet sich nach 2stündiger Reaktionsdauer (300°) nur 3,8-Dibenzyl-6-chlor-4-hydroxy-cumarin XII, während nach 3 Stdn. vorwiegend 4'-Hydroxy-3',8-dibenzyl-6-chlor-(1,2-pyrono-5',6': 3,4-cumarin) entsteht.



### Experimenteller Teil

(Mikroelementaranalysen: R. Kretz)

1. 3-(1'-Phenyl-propyl)-4-hydroxy-cumarin IV<sup>1</sup>. 3 g (1'-Phenyl-propyl)-malonsäure-diphenylester<sup>3</sup> werden 6 Stdn. auf 230 bis 240° erhitzt. Das Reaktionsgemisch, bestehend aus I, IV, VI, IX und Phenol, wird aus NaOH-HCl umgefällt (12 Stdn. stehen lassen) und der dabei anfallende Teil dann mit heißem Alkohol behandelt. Nach dem Abkühlen fällt daraus IX, während IV erst nach Zugabe von Wasser erhalten werden kann. IV kristallisiert aus verd. Methanol in Balken vom Schmp. 175 bis 176°. Ausbeute 0,3 g = 15%.

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3$ . Ber. C 77,12, H 5,75. Gef. C 77,45, H 5,77.

2. 3'-(1'-Phenyl-propyl)-4'-hydroxy-(1,2-pyrono-5',6': 3,4-cumarin) IX.  
 a) Das aus Alkohol anfallende Produkt (siehe Vers. 1) kristallisiert aus Dioxan-

<sup>1</sup> Wurde in den Laboratorien der J. R. Geigy A. G. (Basel) synthetisiert.

Wasser oder Eisessig in langen Balken vom Schmp. 204°. FeCl<sub>3</sub>-Reaktion in Dioxan ist positiv (dunkelrot).

C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>. Ber. C 72,40, H 4,63. Gef. C 72,61, 72,36, H 4,74, 4,67.

b) 3 g des Esters I werden entweder 1 Std. auf 280° oder 10 Min. auf 320° erhitzt. Das in diesem Falle von IV freie Rohprodukt reinigt man durch Anreiben mit Alkohol. Ausbeute 0,7 g = 50%. Schmp. 204°.

c) Die beste Ausbeute an IX erhält man bei der Umsetzung von 4-Hydroxy-cumarin (1,6 g) mit dem Ester I (4,1 g). Reaktionszeit 30 Min., Temp. 270°. Ausbeute 2,2 g = 63%. Aus Eisessig Balken vom Schmp. 204°.

3. *Dibrom-propenyl-benzol VII*. 3,5 g Ester I werden 40 Min. auf 290 bis 300° erhitzt und das freierwdernde Propenylbenzol VI abdestilliert. Zur Entfernung des Phenols schüttelt man das Destillat mit Lauge und extrahiert VI anschließend mit Äther. Die von H<sub>2</sub>O befreite ätherische Lösung versetzt man bei 0° mit 5 ml Brom und reinigt das nach Verdunsten des Äthers verbleibende Rohprodukt aus verd. Alkohol. Schmp. und Mischschmp. liegt bei 65°.

4. *3-Cumarinyl-(4')-4-hydroxy-cumarin XI*. a) 0,15 g 3-(1'-Phenylpropyl)-4-hydroxy-cumarin IV werden 10 Min. auf 300° erhitzt. Nach Anreiben des Rohproduktes mit Alkohol und Reinigen aus Nitrobenzol verbleiben Nadeln vom Schmp. 298°.

b) Eine Lösung von 8 g 4-Hydroxy-cumarin VIII in 4 g Phenol (in Abwesenheit eines Lösungsmittels verläuft diese Reaktion außerordentlich schlecht) wird 45 Min. auf 300° erhitzt. Nach analoger Aufarbeitung fallen 3,9 g Substanz = 52% vom Schmp. 298° an.

C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>. Ber. C 70,59, H 3,29. Gef. C 70,48, H 3,60.

Bei der Acetylierung mit Acetanhydrid bildet sich *3-Cumarinyl-(4')-4-acetoxy-cumarin*. Aus Eisessig-H<sub>2</sub>O oder Alkohol gereinigt, schmilzt das Acetat bei 216°.

C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>. Ber. C 68,96, H 3,47. Gef. C 69,20, H 3,68.

5. *3-(1'-Phenyl-äthyl)-4-hydroxy-cumarin V*. 2,5 g (1'-Phenyl-äthyl)-malonsäure-diphenylester<sup>3</sup> II werden 1 Std. auf 280° erhitzt. Nach Behandeln des Rohproduktes mit heißem Alkohol fällt der Tricyclus X. Nach Zugabe von H<sub>2</sub>O zum alkohol. Filtrat erhält man V. Diese Verbindung kristallisiert aus verd. Alkohol, Essigester oder Amylacetat. Stäbchen aus Essigester vom Schmp. 202°. Ausbeute 0,2 g.

C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 76,67, H 5,29. Gef. C 76,98, H 5,41.

6. *3'-(1'-Phenyl-äthyl)-4'-hydroxy-(1,2-pyrano-5',6':3,4-cumarin) X*. Das aus Alkohol anfallende Produkt (siehe Vers. 5) kristallisiert aus wäbr. Dioxan bzw. Eisessig in viereckigen Platten. Schmp. 190°, FeCl<sub>3</sub>-Reaktion braunrot. Ausbeute 0,3 g.

C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>. Ber. C 71,84, H 4,22. Gef. C 71,94, H 4,49.

7. *3,8-Dibenzyl-6-chlor-4-hydroxy-cumarin XII*. 7 g Benzylmalonsäure-bis-(2-hydroxy-5-chlor-diphenylmethan)-ester<sup>3</sup> werden 2 Stdn. auf 300° erhitzt und dann die Schmelze umgefällt. Das gefällte Rohprodukt (12 Stdn. stehen lassen!) reibt man mit Alkohol an und reinigt aus verd. Methanol. Stäbchen vom Schmp. 196°, Ausbeute 1,7 g = 36%.

C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>Cl. Ber. C 73,30, H 4,54. Gef. C 73,51, H 4,60.

8. *4'-Hydroxy-3',8-dibenzyl-6-chlor-(1,2-pyrano-5',6' : 3,4-cumarin) XIII.* Benzylmalonsäure-bis-(2-hydroxy-5-chlor-diphenyl)-ester wird 3 Stdn. auf 300° erhitzt. Nach dem Umfällen aus NaOH-HCl löst man aus dem Rohprodukt die geringe Menge an XII mit Alkohol heraus und reinigt den Rückstand aus Eisessig oder Amylacetat. Stäbchen vom Schmp. 206°.

$C_{26}H_{17}O_5Cl$ . Ber. C 70,19, H 3,85. Gef. C 70,34, H 3,93.

FeCl<sub>3</sub>-Reaktion in Dioxan rot.

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