

Zur Chemie des 4-Hydroxy-cumarins

V. Mitteilung: Synthesen des
4'-Hydroxy-(1,2-pyrono-5',6':3,4-cumarins)

Von

E. Ziegler, H. Junek und G. Wildtgrube

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingelangt am 30. März 1956)

Es werden Synthesen des 4'-Hydroxy-(1,2-pyrono-5',6':3,4-cumarins) gebracht und das chemische Verhalten desselben beschrieben.

Nach den Untersuchungen von *E. Ziegler* und *H. Junek*¹ entstehen bei der Cyclisierung von Malonsäure-(halogenphenol)-diestern mit AlCl_3 bei Temperaturen um 180° neben den zu erwartenden Derivaten des 4-Hydroxy-cumarins solche vom Typus der Verbindung I.

Der Grundkörper dieser Reihe, das 4'-Hydroxy-(1,2-pyrono-5',6':3,4-cumarin), kann auf verschiedene Art aufgebaut werden:

a) Als Nebenprodukt bei der Herstellung des 4-Hydroxy-cumarins aus Phenol, Malonsäure, POCl_3 und AlCl_3 nach dem Direktverfahren²,

b) aus 4-Hydroxy-cumarin, Malonsäure und POCl_3 in Nitrobenzol (37,5%) bzw. Tetrachloräthan (51,6%) bei Temperaturen zwischen 120 bis 140° ,

c) analog mit Thionylchlorid (38%) neben Bis-4-Hydroxy-cumarin-sulfid³,

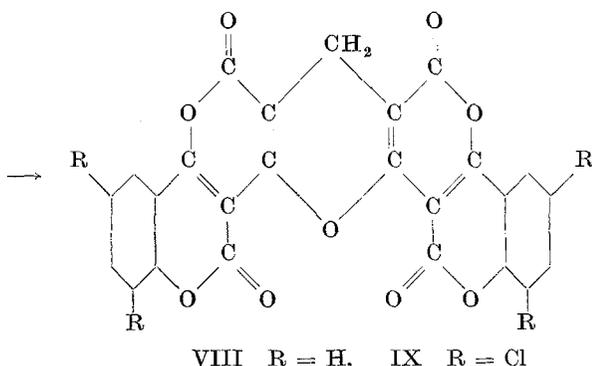
d) aus 4-Hydroxy-cumarin mit Malonsäure-diphenylester in Phenol bei 220° (70%) und schließlich

e) aus 4-Hydroxy-cumarin mit Malonylchlorid in Tetrachloräthan (75%).

¹ Mh. Chem. **86**, 506 (1956).

² *E. Ziegler* und *H. Junek*, Mh. Chem. **86**, 29 (1955); Vers. 2 c.

³ *J. Klosa*, Arch. Pharmaz. **286**, 348 (1953).



Bei längerem Erhitzen von VI mit Essigsäureanhydrid bildet sich 1,8-Dioxo-dicumarino-4',3' : 3,4; 3'',4'' : 5,6-(2,7,10-lin.-dipyrano-pyran)⁵ (VIII). Ganz analog bildet sich aus VII die Verbindung IX, eine Reaktion, die beim 3,3'-Methylen-bis-(4-hydroxy-cumarin)⁶ nur auf Umwegen erzwungen werden kann.

Experimenteller Teil

(Mikroelementaranalysen: R. Kretz)

1. *4'-Hydroxy-(1,2-pyrano-5',6' : 3,4-cumarin) (I)*. a) Ein Gemisch aus 9 g Phenol, 5 g Malonsäure und 9 g POCl₃ wird 30 Min. auf 100° und dann nach Zugabe von 6,6 g AlCl₃ noch 20 Min. auf 180° erhitzt. Nach Anreiben des Rohproduktes mit Alkohol (dabei geht 4-Hydroxy-cumarin in Lösung) verbleiben goldgelbe Plättchen vom Schmp. 250°. Ausbeute 1,1 g. Gereinigt aus Cyclohexanolacetat, Tetrachloräthan, Eisessig, Amylacetat oder Dekalin. FeCl₃-Reaktion in Alkohol-Dioxan rot.

C₁₂H₆O₅. Ber. C 62,61, H 2,62. Gef. C 62,30, H 2,83.

b) 1,5 g 4-Hydroxy-cumarin und 2 g Malonsäure werden in 25 ml Tetrachloräthan bei 120° gelöst, dann 1,5 g POCl₃ zugegeben und die Lösung 35 Min. auf 120° und hierauf noch 10 Min. auf 140° erhitzt. Nach Zugabe der doppelten Menge Alkohol fallen aus der abgekühlten Lösung 1,1 g Rohprodukt = 51,6% an.

c) 1,5 g 4-Hydroxy-cumarin und 3 g Malonsäure werden in 25 ml Tetrachloräthan bei 90° gelöst, dann der Lösung 1,5 g Thionylchlorid zugefügt und diese anschließend 10 Min. auf 135° erhitzt. Das anfallende Rohprodukt (1,6 g), das aus einem Gemenge von I und 4-Hydroxy-cumarinsulfid (1 : 1) besteht, wird durch Schütteln mit Lauge in die Bestandteile zerlegt. Ausbeute 38%.

d) 1,6 g 4-Hydroxy-cumarin, 3,84 g Malonsäure-diphenylester und 1,9 g Phenol (dient als Lösungsmittel) werden 20 Min. auf 220° erhitzt. Nach

⁵ Herrn Dr. R. Ostertag, Beilstein-Institut, Höchst, danken wir für die Aufstellung der Nomenklatur.

⁶ F. Huebner, W. S. Sullivan, M. A. Stahmann und K. P. Link, J. Amer. Chem. Soc. **65**, 2292 (1943).

Anreiben der Reaktionsmasse mit Alkohol verbleiben 1,6 g = 70% an fast reinem I (247°). Bei Abwesenheit von Phenol verläuft die Reaktion weniger glatt.

e) 3 g 4-Hydroxy-cumarin werden mit 3 ccm Malonylchlorid in 30 ccm Tetrachloräthan innerhalb von 30 Min. auf 130°, dann noch 10 Min. auf 140° erhitzt. Als bald erfolgt unter stürmischer Reaktion die Abscheidung von I. Nach Behandeln des Rohproduktes mit 50 ccm Alkohol verbleiben 4,1 g = 96% vom Schmp. 245°. Nach der Reinigung sind es noch 3,2 g = 75% vom Schmp. 250 bis 151°.

2. 4'-Acetoxy-(1,2-pyrano-5',6':3,4-cumarin). Durch 2½stünd. Erhitzen von I mit Essigsäureanhydrid bildet sich das Acetat mit dem Schmp. 214,5°. Spieße aus Benzol oder Eisessig.

$C_{14}H_8O_6$. Ber. C 61,77, H 2,96. Gef. C 61,75, H 3,14.

3. 3'-Acetyl-4'-hydroxy-(1,2-pyrano-5',6':3,4-cumarin) (III). 0,9 g 4'-Acetoxy-pyrano-cumarin werden in 8 ml Acetanhydrid mit 6 Tropfen konz. H_2SO_4 1 Std. auf 150° erhitzt. Den ausfallenden Niederschlag reinigt man aus Cyclohexanolacetat, Nitrobenzol (Spieße) oder Tetrachloräthan (Nadeln). Schmp. 257°, $FeCl_3$ -Reaktion rot.

$C_{14}H_8O_6$. Ber. C 61,77, H 2,96. Gef. C 61,99, H 3,25.

4. 4'-Hydroxy-6-brom-(1,2-pyrano-5',6':3,4-cumarin)¹ (II). 1,5 g 4-Hydroxy-6-brom-cumarin werden mit 2,5 g Malonsäure, 25 ml Tetrachloräthan und 3 ml $POCl_3$ bei 135° zur Reaktion (½ Std.) gebracht. Nach Zugabe von Alkohol fällt das Rohprodukt in Nadeln an. Aus Dioxan Schmp. 250°, Ausbeute 1 g = 52%.

$C_{12}H_5O_5Br$. Ber. C 46,63, H 1,64. Gef. C 46,90, H 1,80.

5. 4'-Hydroxy-(1,2-pyrano-5',6':3,4-thiacumarin-1) (V). 1 g 1-Thia-4-hydroxy-cumarin setzt man mit 1,5 g Malonylchlorid in 10 ml Tetrachloräthan 35 Min. bei 110 bis 130° um. Nach Zugabe von Alkohol fällt V in Plättchen an. Aus Dioxan-Wasser (2:1), Schmp. 235°. Ausbeute 1 g = 73%. $FeCl_3$ -Reaktion tief orange.

$C_{12}H_6O_4S$. Ber. C 58,54, H 2,46. Gef. C 58,43, H 2,59.

6. 3-(γ -Oxo- α -phenyl-butyl)-4-hydroxy-cumarin. 2 g 4'-Hydroxy-(1,2-pyrano-5',6':3,4-cumarin) werden mit 1,5 g Benzalacetone, 8 ml Pyridin und 25 ml H_2O 8 Stdn. erhitzt. Aus Benzol Nadeln vom Schmp. 159,5°.

$C_{19}H_{16}O_4$. Ber. C 74,01, H 5,23. Gef. C 74,45, H 5,50.

Bei Abwesenheit von H_2O fällt 3-Acetyl-4-hydroxy-cumarin an. Aus verd. Essigsäure, Schmp. 134°.

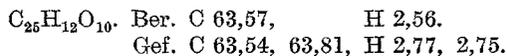
$C_{11}H_8O_4$. Ber. C 64,71, H 3,95. Gef. C 64,82, H 4,20.

Daneben findet sich etwas 4-Hydroxy-cumarin vom Schmp. 206°.

7. 3'-(p-Nitrobenzylazo)-4'-hydroxy-6,8-dichlor-(1,2-pyrano-5',6':3,4-cumarin) (IV). Das 6,8-Dichlor-pyrano-cumarin wird nach der üblichen Art mit p-Nitrobenzyl-diazoniumchlorid gekuppelt. Aus Nitrobenzol goldgelbe Nadeln vom Schmp. 306°. Ausbeute 80%.

$C_{18}H_7O_7N_3Cl_2$. Ber. C 48,24, H 1,58, N 9,38.
Gef. C 48,10, H 1,66, N 9,33.

8. *3',3''-Methylen-bis-[4'-hydroxy-(1,2-pyrano-5',6' : 3,4-cumarin)]* (VI). 4 g Pyrono-cumarin I werden in 200 ml Eisessig gelöst, bei der Siedetemp. 10 ml Formaldehyd 35%ig zugegeben und 5 Min. gekocht. Das sich sofort abscheidende Rohprodukt kristallisiert aus Nitrobenzol in Lanzetten vom Schmp. 318 bis 319°. Ausbeute 3,7 g = 91%.

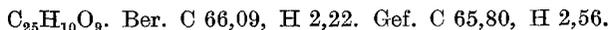


Zum gleichen Resultat führt ein Versuch in Dioxan (4,5 g I in 80 ccm) mit Formaldehyd und HCl. Schwerer gelingt eine Kondensation in 5%iger NaOH, da I in diesem Milieu zum Teil zerfällt.

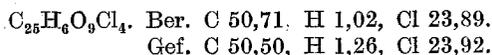
9. *Verbindung VII*. 3 g 4'-Hydroxy-6,8-dichlor-(1,2-pyrano-5',6' : 3,4-cumarin) werden in Dioxan mit Formaldehyd und HCl 48 Stdn. bei 50° belassen. Aus Dioxan Nadeln, aus Nitrobenzol Lanzetten vom Schmp. 333 bis 334°. Ausbeute 1,5 g = 50%.



10. *1,8-Dioxo-dicumarino-4',3' : 3,4; 3'',4'' : 5,6-(2,7,10-lin.-dipyranopyran)* (VIII). 1 g der Verbindung VI wird mit 20 ccm Essigsäureanhydrid 6 Stdn. erhitzt. Aus Nitrobenzol Prismen vom Schmp. 323°.



11. *Verbindung IX*. Die Verbindung VII wird mehrere Stdn. mit Essigsäureanhydrid erhitzt. Aus Nitrobenzol Rhomben vom Schmp. 355 bis 357°.



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