

Zur Chemie des 4-Hydroxy-cumarins

V. Mitteilung: Synthesen des
4'-Hydroxy-(1,2-pyrano-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-pyrano-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-pyrano-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

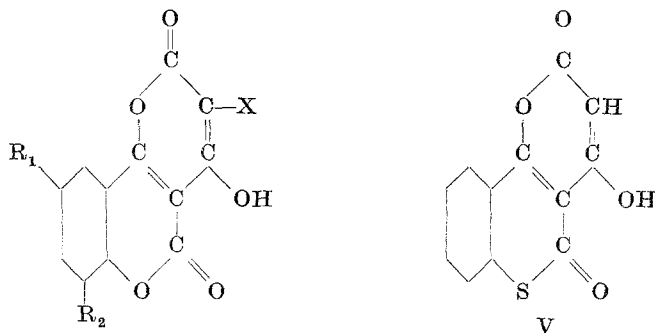
e) aus 4-Hydroxy-cumarin mit Malonylchlorid in Tetrachloräthan (75%).

¹ Mh. Chem. **86**, 506 (1956).

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

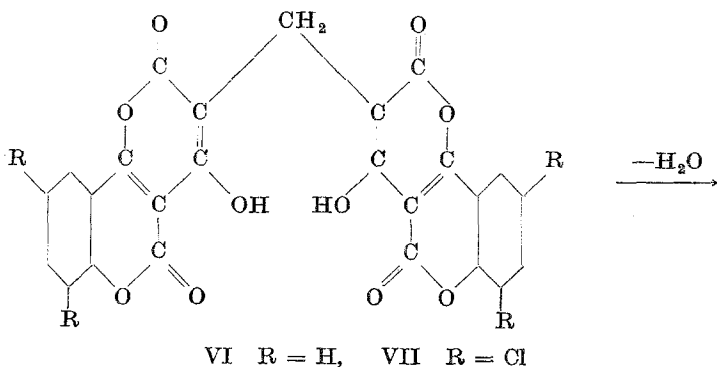
³ *J. Klosa*, Arch. Pharmaz. **286**, 348 (1953).

Auch substituierte 4-Hydroxy-cumarine reagieren in diesem Sinne. So gibt 4-Hydroxy-6-brom-cumarin mit Malonylchlorid II und 1-Thia-4-hydroxy-cumarin analog V.

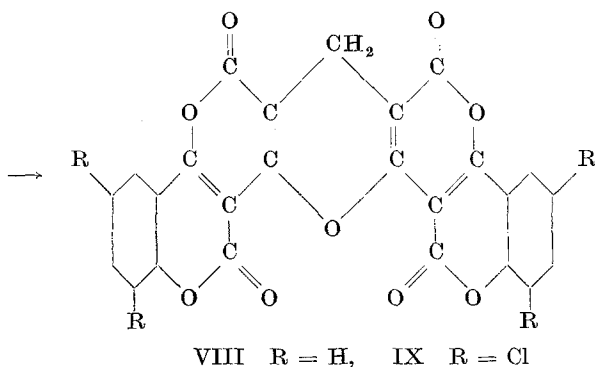


- I $R_1 = R_2 = X = \text{H}$
 II $R_1 = \text{Br}, R_2 = X = \text{H}$
 III $R_1 = R_2 = \text{H}, X = \text{CO} \cdot \text{CH}_3$
 IV $R_1 = R_2 = \text{Cl}, X = \text{N}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NO}_2$ (p)

Das in goldgelben Plättchen kristallisierende (Schmp. 250 bis 251°) 4'-Hydroxy-(1,2-pyrano-5',6':3,4-coumarin) (I) verhält sich chemisch dem 4-Hydroxy-coumarin sehr ähnlich. Es löst sich leicht in Natronlauge und gibt ein Acetat. Letzteres lagert sich mit Essigsäureanhydrid $-\text{H}_2\text{SO}_4$ in III um. Die *Michael*-Kondensation mit Benzalacetone führt infolge einer hydrolytischen Spaltung von I über 3-Acetyl-4-hydroxy-coumarin und 4-Hydroxy-coumarin zu dem bereits bekannten 3-(γ -Oxo- α -phenyl-butyl)-4-hydroxy-coumarin⁴ (Warfarin). Dagegen sind Pyrono-cumarine der Umsetzung mit Diazoniumsalzen befähigt, wie die leichte Bildung von IV beweist. Auch eine Kondensation mit Formaldehyd ist möglich, die sowohl in alkalischem als auch saurem Medium unter Bildung von VI bzw. VII verläuft.



⁴ M. Ikawa, M. A. Stahmann und K. P. Link, J. Amer. Chem. Soc. 66, 902 (1944).



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.-dipyranopyran)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°.

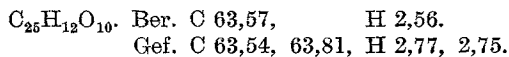
$C_{11}H_8O_4$. Ber. C 64,71, H 3,95. Gef. C 64,82, H 4,20.

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%.

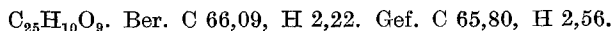


Zum gleichen Resultat führt ein Versuch in Dioxan (4,5 g I in 80 ccm) mit Formaldehyd und HCl. Schwerer gelingt eine Kondensation in 5%iger NaOH, da I in diesem Milieu zum Teil zerfällt.

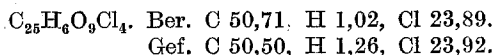
9. *Verbindung VII*. 3 g 4'-Hydroxy-6,8-dichlor-(1,2-pyrano-5',6' : 3,4-cumarin) werden in Dioxan mit Formaldehyd und HCl 48 Stdn. bei 50° belassen. Aus Dioxan Nadeln, aus Nitrobenzol Lanzetten vom Schmp. 333 bis 334°. Ausbeute 1,5 g = 50%.



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.