

Zur Chemie des 4-Hydroxy-cumarins*

VIII. Mitteilung: Eine Synthese blutgerinnungshemmender
Stoffe**

Von

E. Ziegler und U. Roßmann

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität
Graz

(Eingegangen am 5. November 1956)

Die Kondensation von 4-Hydroxy-cumarin mit prim. Phenolalkoholen in Tetrachloräthan führt unter dem Einfluß von HCl-Gas bzw. POCl_3 zu in 3-Stellung mit Benzylresten substituierten 4-Hydroxy-cumarinen, die zum Teil eine große, gut steuerbare Senkung des Prothrombinspiegels bewirken. Diese Eigenschaft zeigen vor allem das 3-(2-Methoxy-3,5-dichlor-benzyl)-4-hydroxy-cumarin und das 3-(2-Methoxy-3-methyl-5-chlor-benzyl)-4-hydroxy-cumarin.

Das aus gefaultem Süßklee gewonnene 3,3'-Methylen-bis-4-hydroxy-cumarin¹ (Dicumarol) ist ein Stoff, der Vitamin K aus dem für die Prothrombinbildung wichtigen Fermentsystem zu verdrängen vermag. Diese antagonistische Eigenschaft des Dicumarols bewirkt letztlich eine starke Verringerung der Blutgerinnfähigkeit, der Prothrombinspiegel² sinkt rasch ab. Auf diese Beobachtung hin hat man in der Folgezeit das Dicumarol und auch andere in 3-Stellung substituierte Derivate des 4-Hydroxy-cumarins zur Behandlung von Thrombosen eingesetzt.

* Herrn Prof. Dr. A. Pongratz zum 60. Geburtstag in Freundschaft gewidmet.

** Schwz. P. Anm. 29021 vom 20. Jänner 1956 (Geigy A. G.).

¹ H. A. Campbell, W. L. Roberts, W. K. Smith und K. P. Link, J. Biol. Chem. **136**, 47 (1940); **138**, 21 (1941).

² Eine erschöpfende Darstellung dieser komplizierten Vorgänge findet sich in dem Buch „Blutgerinnungsfaktoren“ von E. Deutsch. Wien: Verlag F. Deuticke. 1955.

Für den Aufbau hämorrhagisch wirkender Stoffe stehen dem Synthetiker derzeit eine Reihe von mehr oder minder ergiebigen Verfahren zur Verfügung.

1. Das *Dicumarol* wurde ja bekanntlich schon im Jahre 1903 von *R. Anschütz*³ aus 4-Hydroxy-cumarin und Formaldehyd synthetisiert. Kondensationsversuche mit anderen Aldehyden haben dann vor allem *W. R. Sullivan* und *M. A. Stahmann*⁴ ausgeführt: Der Äthylester des 3,3'-Carboxymethylen-bis-(4-hydroxy-cumarins)⁵ (*Tromexan*) konnte hingegen aus 4-Hydroxy-cumarin und Dialkoxy-essigsäure-äthylester aufgebaut werden.

2. Sehr ausbaufähig erwies sich auch die Umsetzung des 4-Hydroxy-cumarins mit Styrylketonen (*Michael-Kondensation*). So reagiert z. B. 4-Hydroxy-cumarin im Beisein basischer oder saurer Katalysatoren mit Benzalaceton zu 3-(α -Phenyl- β -acetyl-äthyl)-4-hydroxy-cumarin I⁶ (*Warfarin*), mit p-Chlor-benzal-aceton zu 3-[α -(4'-Chlorphenyl)- β -acetyl-äthyl]-4-hydroxy-cumarin⁷ II (*Cumachlor = Tomorin*, rodenticider Wirkstoff) und schließlich mit p-Nitro-benzalaceton zu 3-[α -(4'-Nitrophenyl)- β -acetyl-äthyl]-4-hydroxy-cumarin⁸ III (*G 23350 = Sintrom*).

3. Zeitraubender und schwieriger durchführbar scheinen die Synthesen des 3-(1'-Phenylpropyl)-4-hydroxy-cumarins IV (*Marcoumar*).

a) So kann aus dem aus 3-Benzoyl-4-hydroxy-cumarin und Äthylmagnesiumbromid durch H₂O-Abspaltung entstehenden 3-[1'-Phenylpropen-(1')-yl]-4-hydroxy-cumarin durch H₂-Anlagerung mittels Pd-Kohle IV⁹ erhalten werden.

b) Ein anderes Verfahren bedient sich der von *R. Anschütz*³ für das 4-Hydroxy-cumarin ausgearbeiteten Synthese. In diesem Falle wird 1¹-Phenyl-äthyl-malonsäure-diäthylester nach Auflösen von metallischem Natrium mit Acetyl-salicylsäure-chlorid zu 1-(o-Acetoxybenzoyl)-1-(1¹-phenyläthyl)-malonsäure-diäthylester umgesetzt und dieses dann durch Einwirkung von Na-Alkoholat unter Ringschluß, Verseifung und CO₂-Abspaltung zu IV¹⁰ kondensiert.

c) Schließlich entsteht dieser hochwirksame Stoff¹¹ neben anderen Produkten auch bei der Thermolyse (230 bis 240°) des 1¹-Phenyläthyl-malonsäure-diphenylesters.

³ Ber. dtsh. chem. Ges. **36**, 465 (1903). — *R. Anschütz*, *R. Anspach*, *R. Fresenius* und *R. Claus*, Ann. Chem. **367**, 196 (1909).

⁴ J. Amer. Chem. Soc. **65**, 2288 (1943).

⁵ *J. R. Geigy A. G.*, D. B. P. 911371; Chem. Zbl. **1954**, 9342.

⁶ *M. A. Stahmann*, *M. Ikawa* und *K. P. Link*, U. S. P. 2427578; Chem. Abstr. **42**, 603 (1948); J. Amer. Chem. Soc. **66**, 902 (1944).

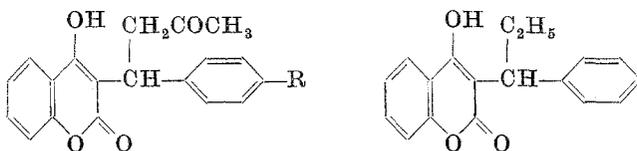
⁷ *J. R. Geigy A. G.*, Schwz. P. 283657; Chem. Zbl. **1953**, 8706; siehe auch Chem. Zbl. **1954**, 6093, 6811; **1955**, 1131.

⁸ *J. R. Geigy A. G.*, Schwz. P. 289579 vom 25. Juli 1950.

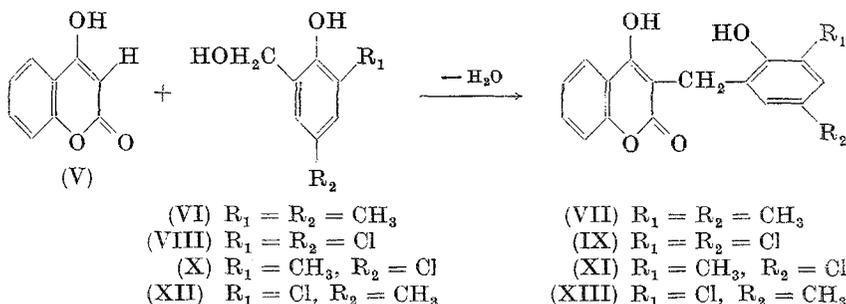
⁹ *F. Hoffmann-La Roche A. G.*, D. B. P. 925472; Chem. Zbl. **1955**, 11635.

¹⁰ *F. Hoffmann-La Roche A. G.*, Ind. P. 49298; Chem. Zbl. **1956**, 1096; siehe auch **1955**, 7981 und **1956**, 2257.

¹¹ *H. Junek* und *E. Ziegler*, Mh. Chem. **87**, 218 (1956).

(I) R = H, (II) R = Cl, (III) R = NO₂ (IV)

Diese Aufzählung läßt erkennen, daß es sich hier fast durchwegs um Derivate des 3-Benzyl-4-hydroxy-cumarins handelt. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache haben wir ein neues Verfahren für die Herstellung von Wirkstoffen analogen Baues entwickelt. Es beruht auf dem Kondensationsvermögen des 4-Hydroxy-cumarins mit Phenolalkoholen und führt zu Produkten vom Typus I bis IV. Hierfür mußten die günstigsten Bedingungen erst gefunden werden, wie das Beispiel des 2-Hydroxy-3,5-dimethyl-benzylalkohols VI zeigt.

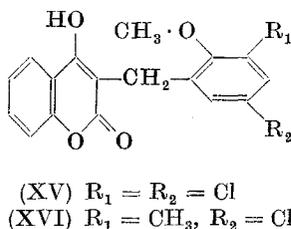
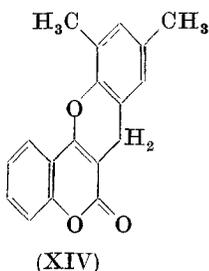


In alkoholischer Lösung reagierten die Komponenten mit H₂SO₄ nur schlecht zu VII. Keinen Fortschritt brachten auch Versuche mit POCl₃ (ohne Lösungsmittel bzw. in Benzol). Erst bei Verwendung von symm. Tetrachloräthan, das für V das nötige Lösungsvermögen besitzt, trat im Beisein von POCl₃ bzw. HCl-Gas der erwünschte Umsatz (56 bzw. 74%) ein. Auch das dem Phenolalkohol VI entsprechende Chlor-methyl-derivat konnte mit Erfolg eingesetzt werden. Das hierbei entstehende 3-(2-Hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-4-hydroxy-cumarin VII erwies sich jedoch biologisch¹² unwirksam. Kocht man VII 40 Min. mit POCl₃, so kommt es zur Abspaltung eines weiteren Moleküls H₂O unter Bildung von 6',8'-Dimethyl-benzpyrano-(2',3':4,3)-cumarin XIV. Dieses kann auch aus den Grundstoffen V und VI direkt mittels POCl₃ erhalten werden. Analog gebaute Benzpyrano-cumarine sind in der Literatur¹³ schon beschrieben worden.

¹² Die Wirksamkeit des jeweiligen Präparates wurde in der pharmakologischen Abteilung der Firma *J. R. Geigy A. G.*, Basel, bestimmt.

¹³ *M. Ikawa, M. A. Stahmann und K. P. Link, J. Amer. Chem. Soc.* 66,

Aus 2-Hydroxy-3,5-dichlor-benzylalkohol VIII und V in Tetra-chloräthan entsteht mit HCl nach 60 Min. (140°) 3-(2-Hydroxy-3,5-dichlor-benzyl)-4-hydroxy-cumarin IX in 57,7%iger, nach 90 Min. in 66,4%iger Ausbeute. Im chronischen Versuch¹² (am Kaninchen) zeigte sich IX mit 5 bis 10 mg/kg aktiv. Nach Ersatz des phenolischen Hydroxyls durch $O \cdot CH_3$ war eine Wirkungssteigerung um mindestens den 10fachen Wert zu beobachten. Die Umwandlung von IX in XV gelang — wenn auch nicht leicht — durch Umsatz von IX mit Dimethylsulfat. 3-(2-Methoxy-3,5-dichlor-benzyl)-4-hydroxy-cumarin XV konnte aber auch aus V und 2-Methoxy-3,5-dichlor-benzylalkohol mit $POCl_3$ in Tetra-chloräthan aufgebaut werden.

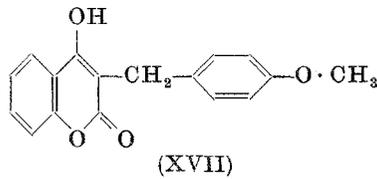


Im chronischen Versuch zeigte auch das 3-(2-Hydroxy-3-methyl-5-chlor)-4-hydroxy-cumarin XI eine hohe biologische Wirksamkeit (5 bis 10 mg/kg). Es bildete sich in 96%iger Ausbeute aus V und X mit HCl. Seine Methylierung führte zum besonders aktiven 3-(2-Methoxy-3-methyl-5-chlor-benzyl)-4-hydroxy-cumarin XVI (0,5 bis 1 mg/kg). Die Synthese dieser Verbindung gelang durch Kondensation des 2-Methoxy-3-methyl-5-chlor-benzylalkohols mit V und HCl in Tetra-chloräthan (9,8%), besser jedoch unter analogen Bedingungen mit $POCl_3$ (33,2%). Im ersteren Falle entstand als Hauptprodukt 2,2'-Dimethoxy-3,3'-dimethyl-5,5'-dichlor-dibenzyläther.

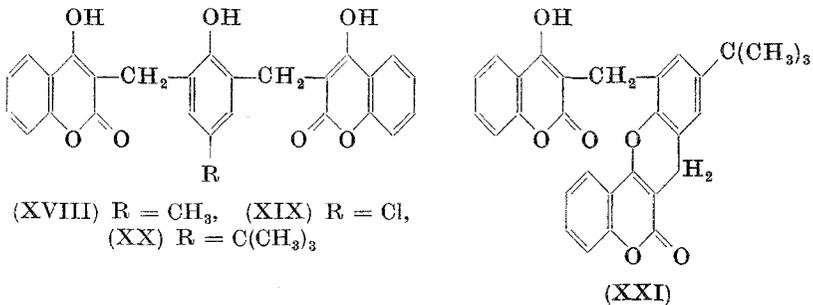
Das der Verbindung XI isomere 3-(2-Hydroxy-3-chlor-5-methyl-benzyl)-4-hydroxy-cumarin XIII, welches aus V und XII zugänglich ist (54%), zeigte sich nur schwach aktiv (als Diacetat geprüft). Die Kondensation von 2-Methoxy-3-chlor-5-methyl-benzylalkohol mit V gelang dagegen nicht.

Anisalkohol und 4-Hydroxy-cumarin kondensierten in Lösung mit $POCl_3$ bzw. HCl zu 3-(4-Methoxy-benzyl)-4-hydroxy-cumarin XVII (7,1% bzw. 76,8%), während 2-Methoxy-benzylalkohol unter solchen Bedingungen verharzte.

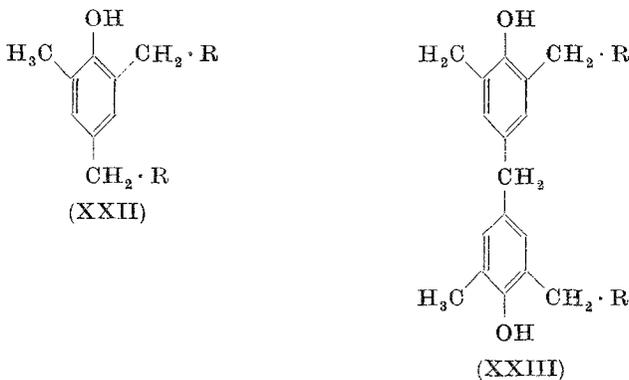
902 (1944); 72, 5193 (1950); 74, 1885 (1952). — G. W. Stoll, „Über Ring-schlußreaktionen von subst. 4-Hydroxy-cumarinen“, Internat. Kongreß für reine und angewandte Chemie, Zürich 1955, Referatenband Nr. 563.



Auch Phenol-dialkohole ließen sich mit V umsetzen. Die schwer löslichen Endprodukte erwiesen sich aber physiologisch schwach wirksam bzw. unwirksam. p-Kresol-dialkohol reagierte zu XVIII (73%), p-Chlorphenol-dialkohol zu XIX (86%) und p-tert. Butylphenol-dialkohol zu XX (63%). In letzterem Falle bildete sich nebenher etwas Benzopyrano-cumarin XXI, das auch leicht aus XX und POCl₃ entstand.



o-Kresol-dialkohol kondensierte mit 4-Hydroxy-cumarin V zu XXII (73%) und 3,3'-Dihydroxymethyl-4,4'-dihydroxy-5,5'-dimethyl-diphenylmethan zu XXIII (49,2%).



R = 4-Hydroxy-cumarinyl-(3)-Rest

¹⁴ E. Ziegler und H. Junek, Mh. Chem. 86, 29 (1955).

Da sowohl die notwendigen Phenolalkohole als auch das 4-Hydroxycumarin¹⁴ leicht zugänglich sind, ist die von uns ausgearbeitete neue Synthese einfach. Sie ist aber auch variationsfähig, wie weitere Versuche mit sek. Phenolalkoholen zeigten. Darüber wird später einmal berichtet werden.

Experimenteller Teil

1. 3-(2-Hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-4-hydroxy-cumarin (VII)

a) Kondensation von 2-Hydroxy-3,5-dimethyl-benzylalkohol (VI) mit V und H₂SO₄ in Alkohol.

0,76 g VI und 0,81 g V werden in 10 ml Alkohol gelöst, mit 0,5 ml H₂SO₄ versetzt und dann 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Der anfallende Niederschlag kristallisiert aus viel Alkohol. Ausbeute gering, Schmp. 250°.

b) Kondensation mit POCl₃.

α) Ohne Lösungsmittel: 1,5 g VI und 1,6 g V werden mit 2,0 g POCl₃ versetzt. Nach heftiger Reaktion erstarrt die Masse, die anschließend noch 10 Min. auf 100° erhitzt wird. Ausbeute gering. Schmp. 250°. Der im Alkohol unlösliche Anteil erwies sich als Dicumarol.

β) In Benzol: Die gleichen Mengen an Ausgangsstoffen werden in 20 ml Benzol gelöst und 1 g POCl₃ zugefügt. Beim Erwärmen tritt Lösung der Komponenten ein und nachfolgend Abscheidung eines Kristallisates, das vorwiegend aus Dicumarol neben wenig VII besteht.

γ) In Tetrachloräthan: Ein analoger Ansatz in 25 ml Tetrachloräthan gibt nach Zugabe des POCl₃ bei 100° nach 45 Min. 56,3% 3-(2-Hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-4-hydroxy-cumarin VII vom Schmp. 252° und 10% Dicumarol.

c) 2,4 g V und 1,5 g VI werden in 30 ml Tetrachloräthan gelöst und 1 Std. auf 100 bis 105° erhitzt. Während dieser Zeit leitet man HCl-Gas ein. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und kräftig mit Alkohol gewaschen. Aus Alkohol 2,2 g = 74,3% vom Schmp. 251°. Als Rückstand verbleiben 0,1 g Dicumarol = 3%.

d) Kondensation mit 2-Hydroxy-3,5-dimethyl-benzylchlorid.

α) Durch Verschmelzen der Komponenten: 1,7 g Pseudophenolchlorid und 1,6 g V reagieren bei 100 bis 110° unter heftiger HCl-Entwicklung. Nach 5 Min. erstarrt die Schmelze und nach weiteren 15 Min. ist die Reaktion beendet. Nach dem Erkalten wird mit Alkohol angerieben und Dicumarol (3%) mit Tetrachloräthan herausgelöst. Es verbleiben 1,1 g VII = 37,1% vom Schmp. 252°.

β) In Tetrachloräthan: Die gleichen Mengen an Ausgangsstoffen löst man in 20 ml Tetrachloräthan und erhitzt 30 Min. auf 100°. Nach der üblichen Aufarbeitung verbleiben 2 g = 66,6% vom Schmp. 251°. VII ist schwer löslich in Alkohol, leichter in Tetrachloräthan und gut in Benzol, Toluol und Nitrobenzol. Nach mehrmaliger Kristallisation aus Tetrachloräthan schmilzt die analysenreine Substanz bei 252,5 bis 253°.

C₁₈H₁₆O₄. Ber. C 72,96, H 5,44. Gef. C 72,70, H 5,62.

2. 3-(2-Acetoxy-3,5-dimethyl)-4-acetoxy-cumarin

0,5 g VII werden mit 10 ml Essigsäureanhydrid 4 Stdn. erhitzt. Aus Methanol Nadeln vom Schmp. 134 bis 135°.

C₂₂H₂₀O₆. Ber. C 69,46, H 5,30. Gef. C 69,26, H 5,24.

3. *6',8'-Dimethyl-benzpyrano-(2',3':4,3)-cumarin XIV*

3 g 3-(2-Hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-4-hydroxy-cumarin (VII) werden 40 Min. mit 7 ml POCl_3 zum Sieden erhitzt. Nach Zersetzen der Kristallmasse mit H_2O kocht man diese mit verd. Lauge aus. Der Rückstand 2,6 g = 93% kristallisiert aus sehr viel Alkohol oder Amylacetat in Nadeln vom Schmp. 209 bis 210°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_3$. Ber. C 77,69, H 5,07. Gef. C 77,52, H 5,40.

4. *3-(2-Hydroxy-3,5-dichlor-benzyl)-4-hydroxy-cumarin IX*

In eine Lösung von 2 g 2-Hydroxy-3,5-dichlor-benzylalkohol VIII wird bei 50° durch 30 Min. HCl eingeleitet, dann 2,4 g V zugegeben und anschließend 90 Min. zum Sieden erhitzt. Nach Waschen des in der Kälte anfallenden Niederschlages mit Alkohol verbleiben 2,3 g = 66,4%. Aus Tetrachloräthan Spieße vom Schmp. 252°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{Cl}_2$. Ber. C 56,99, H 2,99. Gef. C 56,92, H 3,02.

5. *3-(2-Acetoxy-3,5-dichlor-benzyl)-4-acetoxy-cumarin*

Nach 1stünd. Acetylierung von IX mit Essigsäureanhydrid erhält man aus Methanol Nadeln vom Schmp. 169°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{Cl}_2$. Ber. C 57,02, H 3,35. Gef. C 57,17, H 3,25.

6. *3-(2-Methoxy-3,5-dichlor-benzyl)-4-hydroxy-cumarin XV*

a) *Durch Methylierung von IX mit Dimethylsulfat*: Man löst 6,7 g IX in 20 ml 2 n NaOH, fügt 3 g Dimethylsulfat zu und schüttelt 1 Std. Die in geringer Menge anfallenden harzartigen Produkte werden abgetrennt, das Filtrat angesäuert und die Suspension kurz auf 100° erhitzt. Durch mehrmaliges Umfällen aus Methanol-Wasser und Kristallisation aus Cyclohexan wird XV rein erhalten. Ausbeute 0,8 g = 11,4% vom Schmp. 138°. Durch neuerlichen Einsatz des zurückgewonnenen Cumarins IX konnten schließlich etwa 60% zu XV umgesetzt werden.

b) *Durch Kondensation von 4-Hydroxy-cumarin mit 2-Methoxy-3,5-dichlor-benzylalkohol*: In eine siedende Lösung von 2,1 g 2-Methoxy-3,5-dichlor-benzylalkohol und 2,4 g V in 20 ml Tetrachloräthan läßt man innerhalb von 10 Min. 1 ml POCl_3 eintropfen. Nach etwa insgesamt 25 Min. wird das Tetrachloräthan mittels H_2O -Dampf abgetrieben, der Rückstand mit verd. NaOH behandelt und das durch Ausfällen mit HCl erhaltene Produkt mit Cyclohexan ausgezogen. Aus Cyclohexan große Tafeln vom Schmp. 138,5°. Ausbeute gering.

$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{Cl}_2$. Ber. C 58,14, H 3,45. Gef. C 58,45, H 3,77.

7. *2-Methoxy-3,5-dichlor-benzylalkohol*

8,7 g VIII werden in 38 ml 2 n NaOH gelöst, mit 6,3 g Dimethylsulfat versetzt und 1 Std. geschüttelt. Der in feinen Nadeln ausfallende Äther kann aus Methanol- H_2O , noch besser aus Cyclohexan gereinigt werden. Ausbeute 6,1 g = 69,4%. Schmp. 86°.

$\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_2\text{Cl}_2$. Ber. C 46,40, H 3,90. Gef. C 46,67, H 4,20.

8. *3-(2-Hydroxy-3-methyl-5-chlor-benzyl)-4-hydroxy-cumarin XI*

1,9 g 2-Hydroxy-3-methyl-5-chlor-benzylalkohol X werden in 35 ml Tetrachloräthan gelöst, bei 50° durch 20 Min. HCl eingeleitet, 2,4 g V zugegeben und dann die Lösung 1 Std. zum Sieden erhitzt. Der schon während der Reaktion anfallende Niederschlag wird isoliert und mit Alkohol gewaschen. Ausbeute 3,4 g = 96%; aus Tetrachloräthan Prismen vom Schmp. 261,5°.

$C_{17}H_{13}O_4Cl$. Ber. C 64,46, H 4,14. Gef. C 64,57, H 3,91.

9. *3-(2-Methoxy-3-methyl-5-chlor-benzyl)-4-hydroxy-cumarin XVI*

a) Kondensation mit HCl in Tetrachloräthan: In eine Lösung von 1,9 g 2-Methoxy-3-methyl-5-chlor-benzylalkohol und 2,4 g V in 30 ml Tetrachloräthan wird durch 30 Min. bei 60° HCl eingeleitet und die Lösung dann 8 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels mit Hilfe der H_2O -Dampfdestillation (im Kühler setzen sich hierbei Kristalle vom Schmp. 55° ab, die wahrscheinlich 2-Methoxy-3-methyl-5-chlor-benzylchlorid darstellen) hinterbleibt ein Rückstand, der in einen in Lauge unlöslichen (A) und einen in Lauge löslichen (B) Bestandteil zerlegt werden kann. Die Verbindung A kristallisiert aus Alkohol in Plättchen vom Schmp. 112° und stellt den 2,2'-Dimethoxy-3,3'-dimethyl-5,5'-dichlor-dibenzyläther dar.

$C_{18}H_{20}O_3Cl_2$. Ber. C 60,85, H 5,68. Gef. C 61,25, H 5,72.

Der in Lauge lösliche Bestandteil B wird vorerst, um nicht umgesetztes V zu entfernen, mit 60%igem Alkohol behandelt und dann aus Methanol kristallisiert. Er (XVI) schmilzt bei 166,5°. Ausbeute 0,3 g = 9,8%.

b) Kondensation mit $POCl_3$ in Tetrachloräthan: Ansatz wie unter 9 a beschrieben und in der Siedehitze 1 ml $POCl_3$ zutropfen lassen. Reaktionszeit 15 Min., Aufarbeitung wie oben. Lanzetten vom Schmp. 166°, Ausbeute 1,1 g = 33,2%.

$C_{18}H_{15}O_4Cl$. Ber. C 65,36, H 4,57. Gef. C 65,55, H 4,72.

10. *2-Methoxy-3-methyl-5-chlor-benzylalkohol*

8 g 2-Hydroxy-3-methyl-5-chlor-benzylalkohol X werden in 24 ml 2 n NaOH gelöst, mit 5,8 g Dimethylsulfat versetzt und 1 Std. geschüttelt. Ausbeute 5,6 g = 66,8%. Gereinigt aus Wundbenzin, Schmp. 51,5 bis 52,5°.

$C_9H_{11}O_2Cl$. Ber. C 57,92, H 5,94. Gef. C 58,13, H 6,25.

11. *3-(2-Hydroxy-3-chlor-5-methyl-benzyl)-4-hydroxy-cumarin XIII*

In eine Aufschlammung von 17,3 g XII und 20,3 g V in 120 ml Tetrachloräthan wird bei 50° 40 Min. hindurch HCl eingeleitet und dann 1 Std. auf 135° erhitzt. Das Kondensationsprodukt XIII kristallisiert aus Tetrachloräthan in Nadeln vom Schmp. 252 bis 253°. Ausbeute 16 g = 54%.

$C_{17}H_{13}O_4Cl$. Ber. C 64,46, H 4,14. Gef. C 64,16, H 4,19.

12. *3-(2-Acetoxy-3-chlor-5-methyl-benzyl)-4-acetoxy-cumarin*

Entsteht durch Erhitzen von 3,2 g XIII in 10,2 g Essigsäureanhydrid. Aus 80%iger Essigsäure Nadeln vom Schmp. 160 bis 161°.

$C_{21}H_{17}O_6Cl$. Ber. C 62,93, H 4,28. Gef. C 63,19, H 4,51.

13. *2-Hydroxy-3-chlor-5-methyl-benzylalkohol XII*

Eine Lösung von 71,3 g 2-Chlor-4-methyl-phenol und 24 g NaOH in 115 ml H₂O wird mit 45 ml 40%igem Formalin 24 Stdn. bei 50°, dann noch 48 Stdn. bei 30° kondensiert. Der in Form seines Na-Salzes anfallende Alkohol wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, in Aceton suspendiert und abgesaugt. Nach Lösen dieses Salzes in 250 ml H₂O wird mit 10%iger Essigsäure auf pH 6 eingestellt und der ölig anfallende Alkohol durch Abkühlung zur Kristallisation gebracht. Aus Wasser Nadeln vom Schmp. 30 bis 31°. Ausbeute 22,7 g = 26,4%.

C₈H₉O₂Cl. Ber. C 55,66, H 5,26. Gef. C 55,50, H 5,19.

14. *2-Methoxy-3-chlor-5-methyl-benzylalkohol*

5,9 g Na-Salz von XII werden in 40 ml H₂O gelöst, 1 ml 2 n NaOH und 4 g Dimethylsulfat zugefügt und 1 Std. geschüttelt. Aus Methanol-H₂O bzw. Cyclohexan lange Nadeln vom Schmp. 81°. Ausbeute 4 g = 69,4%.

C₉H₁₁O₂Cl. Ber. C 57,92, H 5,94. Gef. C 58,02, H 5,96.

15. *3-(4-Methoxy-benzyl)-4-hydroxy-cumarin XVII*

In eine Lösung von 2,8 g Anisalkohol in 10 ml Tetrachloräthan wird nach Zugabe von 3 g gepulvertem CaCl₂ bei 15° durch 20 Min. HCl eingeleitet, dann vom CaCl₂ abfiltriert, mit 10 ml Tetrachloräthan nachgespült, 4,8 g 4-Hydroxy-cumarin zugegeben und 25 Min. auf 130° erhitzt. Nach Abblasen des Lösungsmittels mit H₂O-Dampf behandelt man den Rückstand mit NaOH, filtriert, säuert an und trennt XVII vom nebenher entstehenden Dicumarol durch Lösen in heißem Methanol. Aus Trichloräthylen-Alkohol Nadeln vom Schmp. 185 bis 186°. Ausbeute 4,3 g = 76,8%.

C₁₇H₁₄O₄. Ber. C 72,33, H 5,00. Gef. C 72,32, H 4,96.

16. *1-Hydroxy-2,6-bis-(3-methylen-4-hydroxy-cumarinyl)-4-methyl-benzol XVIII*

Man löst 1,9 g p-Kresol-dialkohol und 4,5 g V in 50 ml Tetrachloräthan und leitet bei 50° 20 Min. lang HCl ein. Nach Erhitzen der Lösung auf 130° (45 Min.) fallen feine Nadeln an, die aus Tetrachloräthan kristallisieren. Plättchen vom Schmp. 254°. Ausbeute 3,7 g = 73%.

C₂₇H₂₀O₇. Ber. C 71,05, H 4,42. Gef. C 70,92, H 4,49.

17. *1-Acetoxy-2,6-bis-(3-methylen-4-acetoxycumarinyl)-4-methyl-benzol*

0,5 g XVIII werden mit 10 ml Essigsäureanhydrid 2½ Stdn. zum Sieden erhitzt. Aus 80%iger Essigsäure Nadeln vom Schmp. 226 bis 227°.

C₃₃H₂₆O₁₀. Ber. C 68,04, H 4,50. Gef. C 68,16, H 4,57.

18. *1-Hydroxy-2,6-bis-(3-methylen-4-hydroxy-cumarinyl)-4-chlor-benzol XIX*

3,8 g p-Chlorphenol-dialkohol und 8,1 g V werden in 100 ml Tetrachloräthan suspendiert, bei 50° HCl eingeleitet (30 Min.), zum Sieden erhitzt (1 Std.) und die feinen Nadeln aus Phenylacetat gereinigt. Bei der Kristallisation aus Nitrobenzol oder Anilin tritt teilweise Zersetzung ein. Ausbeute 8,2 g = 86%. Schmp. 296° (getaucht bei 280°).

C₂₇H₁₇O₇Cl. Ber. C 65,48, H 3,59. Gef. C 65,39, H 3,81.

19. *1-Hydroxy-2,6-bis-(3-methylen-4-hydroxy-cumarinyl)-4-p-tert.-butylbenzol XX*

In eine Aufschlammung von 4,2 g p-tert.-Butylphenol-dialkohol und 8,1 g V in 100 ml Tetrachloräthan wird bei 50° HCl (30 Min.) eingeleitet, dann auf 140° erhitzt (2 Stdn.) und der kristalline Niederschlag mit heißem Alkohol gewaschen. Ausbeute 9,7 g = 63%. Aus Phenylacetat Prismen vom Schmp. 252 bis 253°.

$C_{30}H_{26}O_7$. Ber. C 72,27, H 5,26. Gef. C 72,63, H 5,45.

20. *6-tert. Butyl-8'-(3-methylen-2,4-dioxo-chroman-yl)-benzopyrano-(2',3':4,3)-cumarin XXI*

Aus dem alkohol. Filtrat vom Versuch 19 kristallisiert nach dem Erkalten eine Substanz, die in verd. NaOH unlöslich ist. Aus Tetrachloräthan oder Nitrobenzol Nadeln vom Schmp. 262 bis 263°.

$C_{30}H_{24}O_6$. Ber. C 74,99, H 5,04. Gef. C 74,60, H 5,08.

XXI wird auch durch Kochen von XX (30 Min.) mit $POCl_3$ in 20,8%iger Ausbeute gewonnen.

21. *1-Hydroxy-2,4-bis-(3-methylen-4-hydroxy-cumarinyl)-6-methylbenzol (XXII)*

In eine Suspension von 3,4 g o-Kresol-dialkohol und 8,1 g V in 100 ml Tetrachloräthan wird bei 50° innerhalb 30 Min. HCl eingeleitet und diese dann 1 Std. zum Sieden erhitzt. Als Nebenprodukt fällt Dicumarol an. Ausbeute 4,8 g = 51,6%. Aus Nitrobenzol (unter teilweiser Zers.) Nadeln vom Schmp. 272°.

Das auf die übliche Art gewonnene Triacetat, gereinigt aus 80%iger Essigsäure, schmilzt bei 138° (Nadeln, Hydrat!), aus Tetrachloräthan-Alkohol bei 226 bis 227°.

$C_{33}H_{26}O_{10}$. Ber. C 68,04, H 4,50. Gef. C 67,78, H 4,55.

22. *4,4'-Dihydroxy-5,5'-dimethyl-3,3'-bis-(3-methylen-4-hydroxy-cumarinyl)-diphenylmethan XXIII*

Nach der üblichen Vorschrift entsteht XXIII aus 3,3'-Dimethyl-4,4'-dihydroxy-diphenylmethan und 4-Hydroxy-cumarin V in 49,2%iger Ausbeute. Reaktionszeit 3 Stdn. Bei der Kristallisation aus Nitrobenzol oder Phenylacetat tritt teilweise Zersetzung ein. Aus sehr viel Tetrachloräthan-Alkohol (1:10) quadratische Plättchen vom Schmp. 264 bis 265°. Dieses Produkt enthält Tetrachloräthan.

$C_{35}H_{28}O_8 \cdot C_2H_2Cl_4$. Ber. C 59,69, H 4,06. Gef. C 59,27, H 4,21.

23. *Tetraacetat von XXIII*

Das Tetraacetat kristallisiert aus Toluol in Nadeln. Schmp. 221 bis 223°.

$C_{43}H_{36}O_{12}$. Ber. C 69,36, H 4,87. Gef. C 69,34, H 5,02.

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