

## 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.  $\text{POCl}_3$  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-cumarin<sup>1</sup> (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 Prothrombinspiegel<sup>2</sup> 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.).

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

<sup>2</sup> 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*<sup>3</sup> aus 4-Hydroxy-cumarin und Formaldehyd synthetisiert. Kondensationsversuche mit anderen Aldehyden haben dann vor allem *W. R. Sullivan* und *M. A. Stahmann*<sup>4</sup> ausgeführt: Der Äthylester des 3,3'-Carboxymethylen-bis-(4-hydroxy-cumarins)<sup>5</sup> (*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-( $\alpha$ -Phenyl- $\beta$ -acetyl-äthyl)-4-hydroxy-cumarin I<sup>6</sup> (*Warfarin*), mit p-Chlor-benzal-aceton zu 3-[ $\alpha$ -(4'-Chlorphenyl)- $\beta$ -acetyl-äthyl]-4-hydroxy-cumarin<sup>7</sup> II (*Cumachlor* = *Tomorin*, rodenticider Wirkstoff) und schließlich mit p-Nitro-benzalaceton zu 3-[ $\alpha$ -(4'-Nitrophenyl)- $\beta$ -acetyl-äthyl]-4-hydroxy-cumarin<sup>8</sup> 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 H<sub>2</sub>O-Abspaltung entstehenden 3-[1'-Phenylpropen-(1')-yl]-4-hydroxy-cumarin durch H<sub>2</sub>-Anlagerung mittels Pd-Kohle IV<sup>9</sup> erhalten werden.

b) Ein anderes Verfahren bedient sich der von *R. Anschütz*<sup>3</sup> für das 4-Hydroxy-cumarin ausgearbeiteten Synthese. In diesem Falle wird 1<sup>1</sup>-Phenyl-äthyl-malonsäure-diäthylester nach Auflösen von metallischem Natrium mit Acetyl-salicylsäure-chlorid zu 1-(o-Acetoxybenzoyl)-1-(1<sup>1</sup>-phenyläthyl)-malonsäure-diäthylester umgesetzt und dieses dann durch Einwirkung von Na-Alkoholat unter Ringschluß, Verseifung und CO<sub>2</sub>-Abspaltung zu IV<sup>10</sup> kondensiert.

c) Schließlich entsteht dieser hochwirksame Stoff<sup>11</sup> neben anderen Produkten auch bei der Thermolyse (230 bis 240°) des 1<sup>1</sup>-Phenyläthyl-malonsäure-diphenylesters.

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

<sup>4</sup> J. Amer. Chem. Soc. **65**, 2288 (1943).

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

<sup>6</sup> *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).

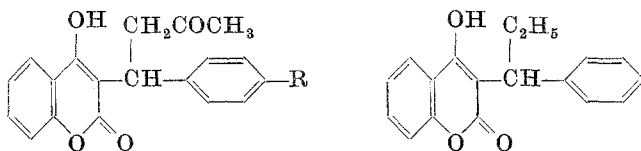
<sup>7</sup> *J. R. Geigy A. G.*, Schwz. P. 283657; Chem. Zbl. **1953**, 8706; siehe auch Chem. Zbl. **1954**, 6093, 6811; **1955**, 1131.

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

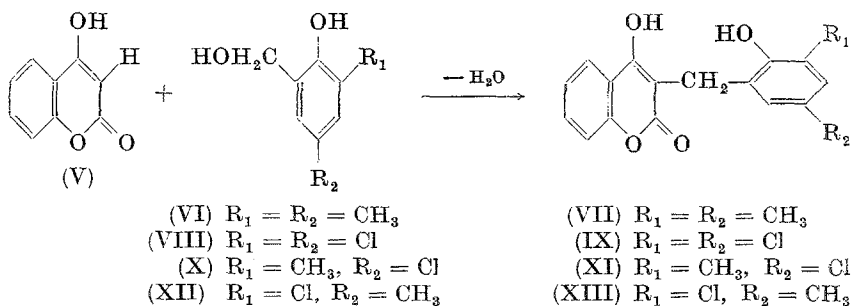
<sup>9</sup> *F. Hoffmann-La Roche A. G.*, D. B. P. 925472; Chem. Zbl. **1955**, 11635.

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

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

(I) R = H, (II) R = Cl, (III) R = NO<sub>2</sub> (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.

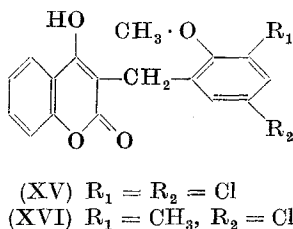
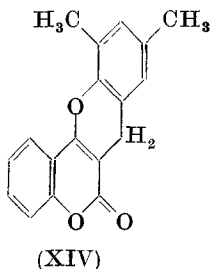


In alkoholischer Lösung reagierten die Komponenten mit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> nur schlecht zu VII. Keinen Fortschritt brachten auch Versuche mit POCl<sub>3</sub> (ohne Lösungsmittel bzw. in Benzol). Erst bei Verwendung von symm. Tetrachloräthan, das für V das nötige Lösungsvermögen besitzt, trat im Beisein von POCl<sub>3</sub> 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-coumarin VII erwies sich jedoch biologisch<sup>12</sup> unwirksam. Kocht man VII 40 Min. mit POCl<sub>3</sub>, so kommt es zur Abspaltung eines weiteren Moleküls H<sub>2</sub>O unter Bildung von 6',8'-Dimethyl-benzpyrano-(2',3':4,3)-cumarin XIV. Dieses kann auch aus den Grundstoffen V und VI direkt mittels POCl<sub>3</sub> erhalten werden. Analog gebaute Benzpyrano-cumarine sind in der Literatur<sup>13</sup> schon beschrieben worden.

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

<sup>13</sup> *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 Versuch<sup>12</sup> (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-benzyl-alkohol mit  $POCl_3$  in Tetra-chloräthan aufgebaut werden.

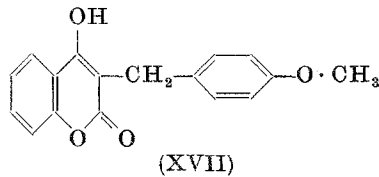


Im chronischen Versuch zeigte auch das 3-(2-Hydroxy-3-methyl-5-chlor)-4-hydroxy-cumarin XI eine hohe biologische Wirksamkeit (5 bis 10 mg/kg). Es bildete sich in 96%iger Ausbeute aus V und X mit HCl. Seine Methylierung führte zum besonders aktiven 3-(2-Methoxy-3-methyl-5-chlor-benzyl)-4-hydroxy-cumarin 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.

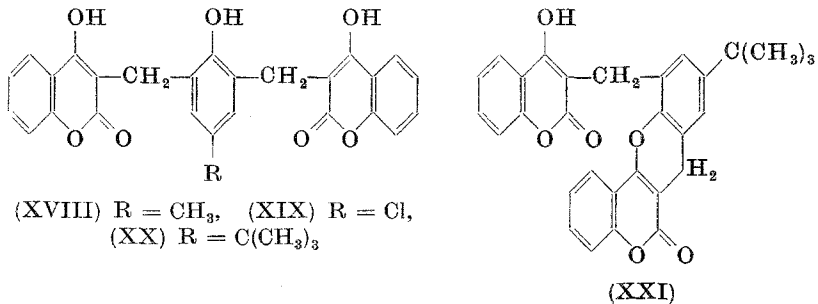
Das der Verbindung XI isomere 3-(2-Hydroxy-3-chlor-5-methyl-benzyl)-4-hydroxy-cumarin XIII, welches aus V und XII zugänglich ist (54%), zeigte sich nur schwach aktiv (als Diacetat geprüft). Die Kondensation von 2-Methoxy-3-chlor-5-methyl-benzylalkohol mit V gelang dagegen nicht.

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-benzyl-alkohol unter solchen Bedingungen verharzte.

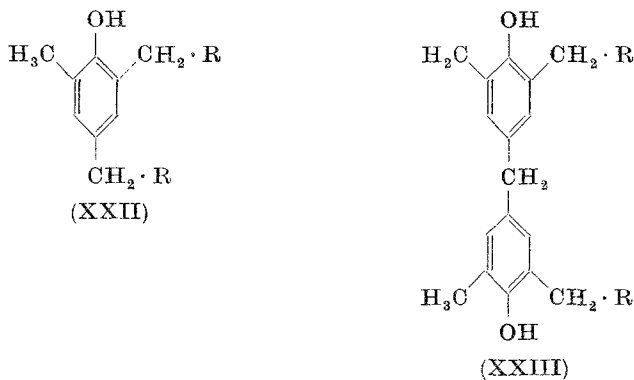
902 (1944); 72, 5193 (1950); 74, 1885 (1952). — G. W. Stoll, „Über Ring-schlußreaktionen von subst. 4-Hydroxy-cumarinen“, Internat. Kongreß für reine und angewandte Chemie, Zürich 1955, Referatenband Nr. 563.



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 POCl<sub>3</sub> 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

<sup>14</sup> E. Ziegler und H. Junek, Mh. Chem. 86, 29 (1955).

Da sowohl die notwendigen Phenolalkohole als auch das 4-Hydroxycumarin<sup>14</sup> 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  $H_2SO_4$  in Alkohol.

0,76 g VI und 0,81 g V werden in 10 ml Alkohol gelöst, mit 0,5 ml  $H_2SO_4$  versetzt und dann 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Der anfallende Niederschlag kristallisiert aus viel Alkohol. Ausbeute gering, Schmp. 250°.

b) Kondensation mit  $POCl_3$ .

α) Ohne Lösungsmittel: 1,5 g VI und 1,6 g V werden mit 2,0 g  $POCl_3$  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  $POCl_3$  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  $POCl_3$  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°.

$C_{18}H_{16}O_4$ . 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°.

$C_{22}H_{20}O_6$ . 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  $\text{POCl}_3$  zum Sieden erhitzt. Nach Zersetzen der Kristallmasse mit  $\text{H}_2\text{O}$  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  $\text{POCl}_3$  eintropfen. Nach etwa insgesamt 25 Min. wird das Tetrachloräthan mittels  $\text{H}_2\text{O}$ -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- $\text{H}_2\text{O}$ , 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 H<sub>2</sub>O 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 H<sub>2</sub>O 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%.

C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>Cl. 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 H<sub>2</sub>O gelöst, 1 ml 2 n NaOH und 4 g Dimethylsulfat zugefügt und 1 Std. geschüttelt. Aus Methanol-H<sub>2</sub>O bzw. Cyclohexan lange Nadeln vom Schmp. 81°. Ausbeute 4 g = 69,4%.

C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>Cl. 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 CaCl<sub>2</sub> bei 15° durch 20 Min. HCl eingeleitet, dann vom CaCl<sub>2</sub> abfiltriert, mit 10 ml Tetrachloräthan nachgespült, 4,8 g 4-Hydroxy-cumarin zugegeben und 25 Min. auf 130° erhitzt. Nach Abblasen des Lösungsmittels mit H<sub>2</sub>O-Dampf behandelt man den Rückstand mit NaOH, filtriert, säuert an und trennt XVII vom nebenher entstehenden Dicumaryl durch Lösen in heißem Methanol. Aus Trichloräthylen-Alkohol Nadeln vom Schmp. 185 bis 186°. Ausbeute 4,3 g = 76,8%.

C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>. 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%.

C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub>. 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°.

C<sub>33</sub>H<sub>26</sub>O<sub>10</sub>. 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°).

C<sub>27</sub>H<sub>17</sub>O<sub>7</sub>Cl. 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.