

## Zur Chemie der 4-Hydroxy-cumarine

Von

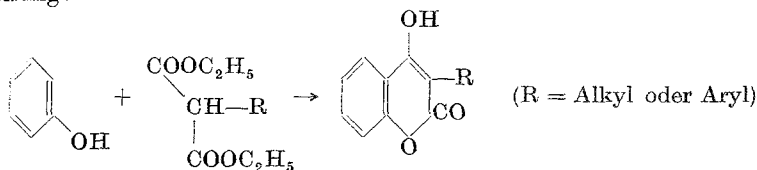
C. Mentzer und P. Vercier

Laboratoire de Chimie biologique, Faculté des Sciences de Lyon

(Eingegangen am 19. Februar 1957)

Die Einwirkung von substituiertem Malonsäureäthylester auf Phenole führt sehr oft mit guten Ausbeuten zu 4-Hydroxy-cumarinen in einer einzigen Etappe. Für die Herstellung von 4,7-Dihydroxy-cumarinen aus Resorcin ist das Verfahren ganz besonders geeignet.

Vor einigen Jahren beschrieben wir ein neues Verfahren zur Herstellung von 4-Hydroxy-cumarinen<sup>1-5</sup> durch Einwirkung von substituierten Malonsäure-diäthylestern auf Phenole in der Hitze nach folgender Gleichung:



Kürzlich haben *E. Ziegler* und *H. Junek* diese Methode weiter entwickelt und fanden dabei, daß sich Malonsäure-diphenylester besser zur Cumarinringbildung eignen als die von uns vorgeschlagenen Äthylester. Dabei wurde unser früheres Verfahren als „eine relativ schlecht verlaufende Synthese“ bezeichnet<sup>6</sup>. Eine solche Äußerung ist nun aber nach

<sup>1</sup> *G. Urbain* und *C. Mentzer*, Bull. soc. chim. France **11**, 171 (1944).

<sup>2</sup> *C. Mentzer*, *D. Molho* und *P. Vercier*, Bull. soc. chim. France **16**, 749 (1949).

<sup>3</sup> *P. Vercier*, *D. Molho* und *C. Mentzer*, Bull. soc. chim. France **17**, 1248 (1950).

<sup>4</sup> *C. Mentzer* und *P. Vercier*, C. r. acad. sci., Paris **232**, 1674 (1951).

<sup>5</sup> *P. Vercier*, Thèse d'Ingénieur-Docteur, Univ. de Lyon (1952).

<sup>6</sup> *E. Ziegler* und *H. Junek*, Mh. Chem. **87**, 214, 783 (1956).

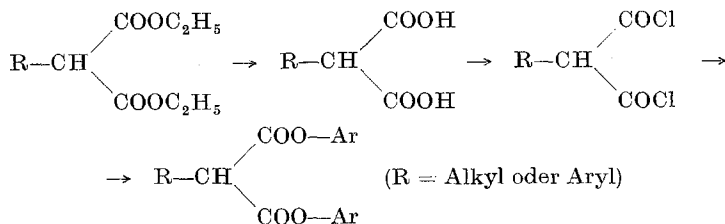
unserer Erfahrung nicht ganz richtig, da wir ja in manchen Versuchen gradeso hohe Ausbeuten erzielten als *Ziegler* und *Junek*. Es seien in folgender Tabelle 1 nur einige Beispiele erwähnt, die im Gegenteil die Überlegenheit der Malonsäure-äthylester aufzeigen.

Tabelle 1

4-Hydroxy-cumarine	Bruttoformel	Schmp.	Schmp. des Acetats	UV-Maxima		Aus- beute in %
				freies Cumarin m $\mu$	Acetat m $\mu$	
3-Phenyl- . . . . .	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub>	237°	183°	287—310°	290—325°	90
3-Phenyl-7-methyl- . . .	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>	225°	155°	290—312°	300—323°	82
3-Phenyl-8-methyl- . . .	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>	226°	167°	265—318°	295°	78
3-Phenyl-6-methoxy- . .	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	223°	138°	270—330°	290—347°	78
3-Phenyl-7-hydroxy- . .	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	285°	210°	321°	313°	77
3-Phenyl-7-methoxy- . .	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	207°	168°	317°	327°	72
3- $\alpha$ -Naphthyl-7,8- benzo- . . . . .	C <sub>23</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>	248°	—	—	—	68
3-Methyl- . . . . .	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	231°	154°	281—307°	270—310°	67
3-Methyl-7-hydroxy- . .	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	302°	155°	309°	280°	77

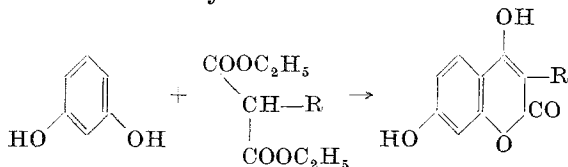
Wir vermuten, daß die in Frankreich veröffentlichten Verbesserungen dieser Methode<sup>5</sup> den österreichischen Chemikern noch nicht bekannt geworden sind, da ja sonst wahrscheinlich *Ziegler* und *Junek* eine andere Ansicht vertreten hätten\*.

Der Hauptvorteil unseres Verfahrens liegt aber ganz besonders in seiner Einfachheit. Umesterung und Cyclisierung vollziehen sich dabei in einer einzigen Operation, ohne daß man den gemischten Äthyl- und Phenylester, der sich als Zwischenprodukt bildet, zu isolieren und zu reinigen braucht. In dem von *Ziegler* und *Junek* „verbesserten“ Verfahren muß aber zuerst der Malonsäure-phenylester hergestellt werden. Dies geschieht bekanntlich in folgender Weise:



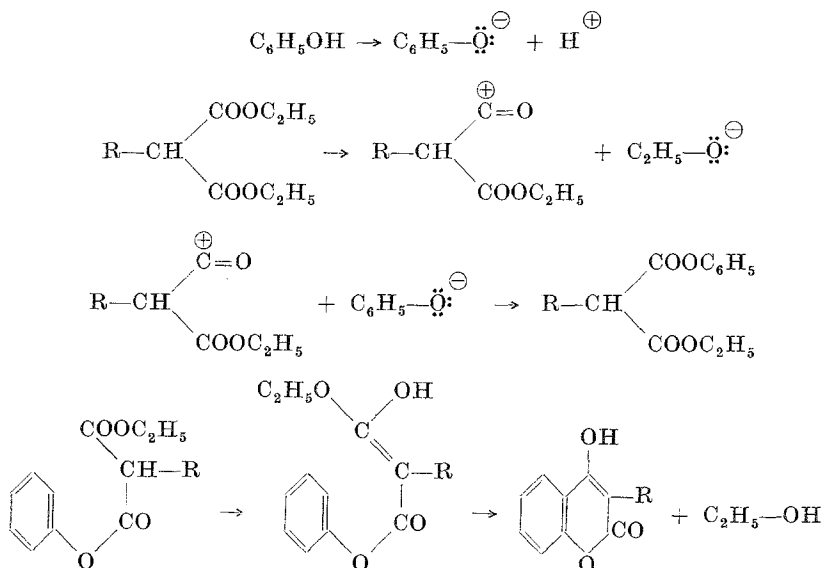
\* Diese Verbesserungen befinden sich zwar in der Doktorarbeit des einen von uns<sup>5</sup>, sind aber anderweitig nicht veröffentlicht worden, und figurieren deshalb weder im „Chemischen Zentralblatt“ noch in den „Chemical Abstracts“.

Das heißt, es sind dafür wenigstens zwei verschiedene Operationen notwendig\*. Selbst wenn nun die Ausbeute in jedem Falle 90% erreicht, so ist die Gesamtausbeute doch geringer als in unserem Verfahren. Es sei noch hinzugefügt, daß in manchen Fällen die Synthese der Malonsäure-diarylester so umständlich ist, daß sie überhaupt nicht in Betracht kommen kann; so ist zum Beispiel die Synthese der 4,7-Dihydroxy-cumarine nicht anders denkbar als durch Einwirkung von Resorcin auf Malonsäure-äthylester:



Durch einstündiges Erhitzen auf 275° bildet sich dabei z. B. das 3-Methyl-4,7-dihydroxy-cumarin in einer Ausbeute von 77%.

Der Mechanismus der Cumarinbildung, die nach der Ansicht von Ziegler und Junek über ein hypothetisches „Keten“-Zwischenprodukt verläuft, kann man mit Hilfe der Elektronentheorie am besten folgendermaßen deuten:

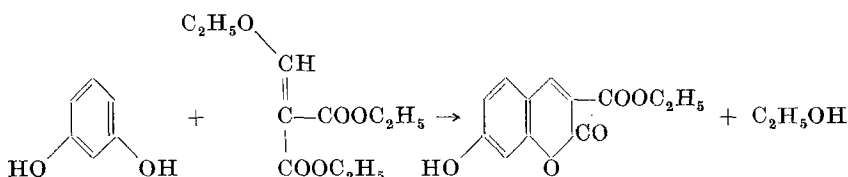


Dabei wird der durch H<sup>+</sup> ionisierte Malonsäure-diäthylester zuerst in den gemischten Phenyl-äthylester verwandelt, der in einigen Fällen

\* Die Malonsäure kann dabei in einer einzigen Etappe mit Phenol und POCl<sub>3</sub> direkt zum Diphenylester umgesetzt werden.

rein erhalten worden ist<sup>7</sup>. Die Cyclisierung geschieht dann über ein Zwischenprodukt, das nicht unbedingt ein echtes Keten zu sein braucht, sondern als ein Enolester<sup>8</sup> betrachtet werden kann, der sich um so leichter zur 4-Hydroxy-cumarin-Verbindung umsetzt, je größer die Elektronendichte an dem zur Phenolgruppe  $\alpha$ -ständigen Kohlenstoffatom ist.

Ein ähnlicher Reaktionsmechanismus konnte vor einiger Zeit bei der Kondensation von Äthoxy-methylen-malonsäure-äthylester mit Resorcin festgestellt werden<sup>9</sup>.



Dabei verhält sich das an eine Vinylgruppe gebundene Äthoxyl in derselben Weise, indem es mit dem orthoständigen Wasserstoffatom des Phenols in der Hitze leicht als Alkohol abgespalten werden kann.

### Experimenteller Teil

#### 3-Phenyl-4-hydroxy-cumarin C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>

8,2 g (1 Mol) Phenol und 20 g (1 Mol) Phenylmalonsäure-äthylester werden in einem Spezialkolben zuerst während 75 Min. auf 230 bis 290°, dann während 140 Min. auf 300 bis 355° erwärmt. Um dabei das Abdestillieren des Phenols und des Malonsäureesters zu verhindern, muß man den Kolben mit einer speziellen *Gadaskin*-Kolonne versehen, die es erlaubt, den sich durch Umesterung und Cyclisierung bildenden Alkohol sofort nach seiner Entstehung aus der Reaktionsmasse zu entfernen. Nach sorgfältiger Aufarbeitung erhält man dadurch eine Ausbeute von 90% an 3-Phenyl-4-hydroxy-cumarin. Schmp. 237°. UV-Spektrum: Max. bei 287 m $\mu$  und 310 m $\mu$ .

#### 3-Phenyl-7-methyl-4-hydroxy-cumarin C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>

Durch 3stünd. Erhitzen von 10 g (1 Mol) m-Kresol und 23 g (1 Mol) Phenylmalonsäure-äthylester auf 350°. Ausbeute 82%. Schmp. 225°. UV-Spektrum: Max. bei 312 m $\mu$  und 290 m $\mu$ .

#### 3-Phenyl-8-methyl-4-hydroxy-cumarin C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>

Aus Phenylmalonsäure-äthylester und o-Kresol durch 3stünd. Erhitzen auf 300 bis 370°. Ausbeute 78%; Schmp. 226°.

<sup>7</sup> C. Beaudet, Ville und Hénau, Rapport au colloque de Lyon (Hétérocycles oxygénés, C. N. R. S. 1955, Paris).

<sup>8</sup> Dank dieser „Enolhypothese“ kann man auch erklären, warum nicht enolisierbare, doppelt substituierte Malonester zur Cumarinbildung nicht geeignet sind<sup>1-5</sup>.

<sup>9</sup> Mlle M. C. Gerphagnon, D. Molho und C. Mentzer (unveröffentlichte Versuche).

*3-Phenyl-4,7-dihydroxy-cumarin* C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>

6 g (1 Mol) Phenylmalonsäure-äthylester und 3 g (1,1 Mol) Resorcin werden zusammen in einem mit einem 100 cm langen Glasrohr versehenen Kolben während 3 Stdn. auf 250° erhitzt. Die Kondensation verläuft in diesem Falle besonders gut und es ist nicht notwendig, den Alkohol stets abzudestillieren. Deshalb kann man auch die *Gadaskin*-Kolonne durch ein gewöhnliches Glasrohr, das zur Kondensation der Esterdämpfe ausreicht, ersetzen. Ausbeute 77%; Schmp. 285°.

C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 70,86, H 3,96. Gef. C 70,69, H 3,98.

UV-Spektrum: Max. bei 321 m $\mu$ .

Die Identität der in diesem Versuchsteil beschriebenen Körper wurde durch Vergleich (Mischschmp. und UV-Spektrum) mit Versuchsproben von nach bekannten Methoden hergestellten Substanzen geprüft. Weitere Einzelheiten über die Herstellung und Eigenschaften dieser und anderer 4-Hydroxycumarine befinden sich in der Doktorarbeit des einen von uns<sup>5</sup>.

## Über die Isolierung von Rohrzucker (Saccharose) aus Inulin

VI. kurze Mitteilung: Über Inhaltsstoffe der Zichorie

Von

K. Holzer, H. Wittmann-Zinke und A. Zinke

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Graz

Mit 2 Abbildungen

(Eingegangen am 28. Februar 1957)

In der vorhergehenden Mitteilung<sup>1</sup> konnten wir zeigen, daß die in Inulinhydrolysaten stets auffindbare Glukose nicht aus einer Verunreinigung des Inulins bzw. aus epimerisierter Fruktose stammen kann, sondern im Molekül glykosidisch eingebaut ist. Einen weiteren Beweis für diese Annahme können wir jetzt durch die Isolierung eines einwandfrei als Rohrzucker erkannten Oligosaccharides aus dem in einem Inulin-Teilhdrolysat auftretenden Kohlehydratgemenge erbringen.

*Pazur* und *Gordon*<sup>2</sup> gelang auf papierchromatographischem Wege erstmalig die präparative Isolierung eines Zwischenproduktes des hydrolytischen Inulinabbaues, das nach ihren Angaben ein nur aus Fruktose-resten aufgebautes Disaccharid ist und das sie als Inulobiose bezeichnen. *Schlubach* und *Scheffler*<sup>3</sup> gewannen dieses Disaccharid durch Fraktionierung auf Kohle-Celite-Säulen in Mengen von mehreren Grammen und bewiesen die von *Pazur* und *Gordon* angenommene Konstitution einer

<sup>1</sup> K. Holzer, H. Wittmann-Zinke und A. Zinke, Mh. Chem. 88, 11 (1957).

<sup>2</sup> J. H. Pazur und A. L. Gordon, J. Amer. Chem. Soc. 75, 3458 (1953).

<sup>3</sup> H. H. Schlubach und A. Scheffler, Ann. Chem. 188, 192 (1954).