

## Zur Chemie des 4-Hydroxy-cumarins\*

IX. Mitteilung: Eine Synthese blütgerinnungshemmender Stoffe\*\*

Von

E. Ziegler, U. Roßmann und F. Litvan

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Graz und aus der Pharmazeutischen Forschungsabteilung der J. R. Geigy A. G., Basel

(Eingegangen am 27. Dezember 1956)

4-Hydroxy-cumarin vermag unter dem Einfluß sauer wirkender Katalysatoren mit sec. Phenolalkoholen, Benzhydrol\*\*\* und Äthyl-phenyl-carbinol zu in 3-Stellung mit Benzylresten substituierten 4-Hydroxy-cumarinen zu reagieren. Letztere bewirken zum Teil eine starke, gut steuerbare Senkung des Prothrombinspiegels.

In Weiterführung des in der VIII. Mitteilung dieser Reihe<sup>1</sup> mitgeteilten Verfahrens wird in der vorliegenden Arbeit vor allem die Umsetzung von 4-Hydroxy-cumarin IX mit sec. Phenolalkoholen unter dem kondensierenden Einfluß von HCl-Gas bzw. POCl<sub>3</sub> beschrieben. Hierbei entstehen in 3-Stellung mit *verzweigten* Benzylresten substituierte 4-Hydroxy-cumarine vom Typus X bis XII.

Die für diese Kondensation notwendigen sec. Phenolalkohole konnten am einfachsten aus den entsprechenden Aceto- bzw. Propiophenonen durch Reduktion erhalten werden. Allerdings traten oft Schwierigkeiten auf, da fast regelmäßig unerwünschte Produkte, wie Pinakone, Di-

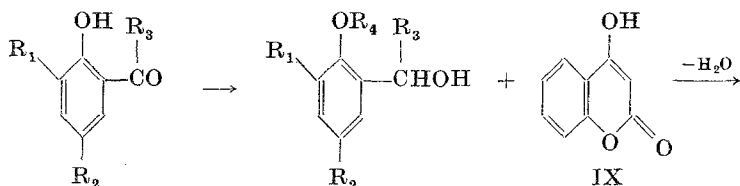
\* Herrn Prof. Dr. F. Wessely in Verehrung zum 60. Geburtstag gewidmet.

\*\* Schweiz. Pat.-Anm. 29021 vom 20. 1. 1956 (Geigy A. G.).

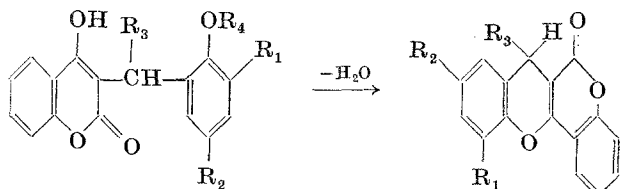
\*\*\* Während der Drucklegung wurde uns bekannt, daß 4-Hydroxy-cumarin oder dessen im Benzolkern substituierte Derivate mit Benzhydrol kondensiert werden können (E. Enders und A. Müller, Patentanmeldung vom 22. 8. 1955, Farbenfabriken Beyer).

<sup>1</sup> E. Ziegler und U. Roßmann, Mh. Chem. 88, 25 (1957).

hydroxy-dibenzyläther und Dihydroxy-diphenylmethane nebenher entstanden. Um solche Nebenreaktionen zu unterdrücken, erwies es sich allgemein als günstig, die Reduktion in alkoholischer Lösung mit Natriumamalgam bei niedriger Temperatur und großer Verdünnung durchzuführen.



- |     |  |      |   |
|-----|--|------|---|
| I   | $R_1 = R_3 = \text{CH}_3, R_2 = \text{Cl}$                       | V    | $R_1 = R_3 = \text{CH}_3, R_2 = \text{Cl}, R_4 = \text{H}$                          |
| II  | $R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{Cl}, R_3 = \text{C}_2\text{H}_5$ | VI   | $R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{Cl}, R_3 = \text{C}_2\text{H}_5, R_4 = \text{H}$    |
| III | $R_1 = R_2 = \text{Cl}, R_3 = \text{C}_6\text{H}_5$              | VII  | $R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{Cl}, R_3 = \text{C}_2\text{H}_5, R_4 = \text{CH}_3$ |
| IV  | $R_1 = R_2 = \text{Cl}, R_3 = \text{CH}_3$                       | VIII | $R_1 = R_2 = \text{Cl}, R_3 = \text{C}_6\text{H}_5, R_4 = \text{H}$                 |

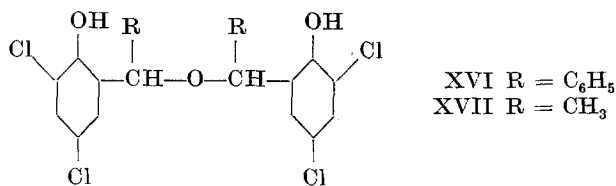


- |     |   |      |  |
|-----|---|------|--|
| X   | $R_1 = R_3 = \text{CH}_3, R_2 = \text{Cl}, R_4 = \text{H}$                          | XIII | $R_1 = R_3 = \text{CH}_3, R_2 = \text{Cl}$                       |
| XI  | $R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{Cl}, R_3 = \text{C}_2\text{H}_5, R_4 = \text{H}$    | XIV  | $R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{Cl}, R_3 = \text{C}_2\text{H}_5$ |
| XII | $R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{Cl}, R_3 = \text{C}_2\text{H}_5, R_4 = \text{CH}_3$ | XV   | $R_1 = R_2 = \text{Cl}, R_3 = \text{C}_6\text{H}_5$              |

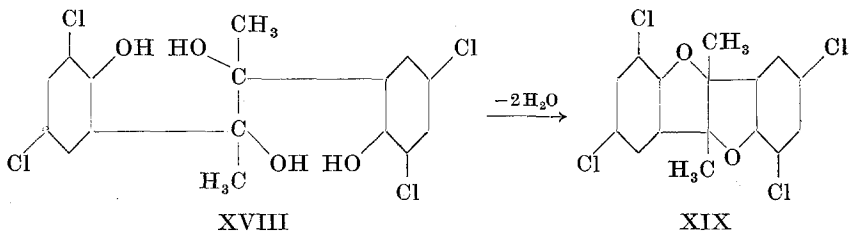
Der auf diese modifizierte Art aus I gewonnene 1<sup>1</sup>,3-Dimethyl-2-hydroxy-5-chlor-benzylalkohol V reagierte in Tetrachloräthan unter dem Einfluß von HCl mit IX zu 3-(1<sup>1</sup>,3-Dimethyl-2-hydroxy-5-chlor-benzyl)-4-hydroxy-cumarin X (35%). Diese Verbindung zeigte sich im chronischen Versuch am Kaninchen mit 0,5 bis 1,5 mg/kg sehr aktiv (Prothrombinspiegelsenkung). Nebenher entstand aber noch in etwa der gleichen Menge das in Lauge unlösliche [4',8'-Dimethyl-6'-chlor-benzopyrano-(2',3' : 4,3)]-cumarin XIII.

Analog verlief die Reaktion zwischen 1<sup>1</sup>-Äthyl-2-hydroxy-3-methyl-5-chlor-benzylalkohol VI (erhalten aus II) und IX. In diesem Falle bildeten sich die Äthylhomologen XI (33,4%, ebenfalls biologisch hoch aktiv) und XIV (36,9%). Eine Steigerung der blutgerinnungshemmenden Wirkung war am methylierten Derivat XII (0,5 mg/kg), das aus VII und 4-Hydroxy-cumarin in 16,7%iger Ausbeute erhalten werden kann, zu beobachten.

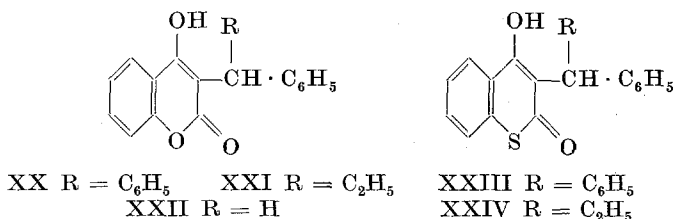
2-Hydroxy-3,5-dichlor-benzhydrol VIII (aus III in 91%iger Ausbeute) lieferte nach diesem Verfahren durch Eigenkondensation vorwiegend XVI (92,2%), daneben entstand wenig XV.



2-Hydroxy-3,5-dichlor-acetophenon IV dagegen gab bei der Reduktion mit 3%igem Na-Amalgam nicht das gewünschte Carbinol, sondern lediglich ein Gemisch von Äther XVII und Pinakon XVIII (45,2%). Letzteres ließ sich mit POCl<sub>3</sub> in Tetrachloräthan unter Verlust von 2 H<sub>2</sub>O in XIX verwandeln. Der Grundkörper<sup>2</sup> dieses Systems ist schon lange bekannt.



Eine Frage, die noch interessierte, war, ob auch andere, weniger reaktive Alkohole befähigt seien, in analogem Sinne mit IX zu reagieren? Die Antwort gab ein Versuch mit Benzhydrol und 4-Hydroxy-cumarin IX in Tetrachloräthan. Hier entstand im Beisein von POCl<sub>3</sub> bzw. HCl 3-Benzhydryl-4-hydroxy-cumarin\*\*\* XX (67 bzw. 94%). Mit einem Vergleichspräparat, das durch Veresterung von Salizylsäure-methylester mit dem Säurechlorid des  $\beta,\beta'$ -Diphenylpropionyl-salizylsäure-methylesters und anschließendem Ringschluß mit Na bei 170° hergestellt wurde, erwies sich XX identisch. Auch Diphenylchlormethan gab positive Resultate (86%).

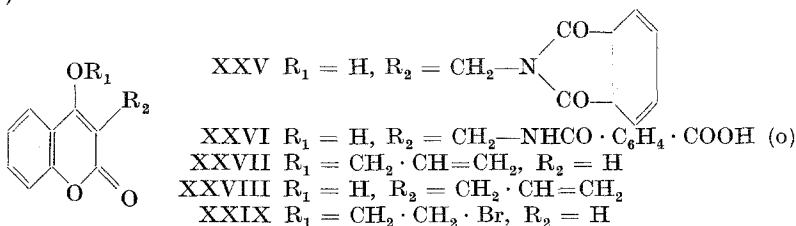


Das entsprechende Schwefelanalogen XXIII konnte dagegen nur in 35%iger Ausbeute erhalten werden.

<sup>2</sup> F. Tiemann, Ber. dtsch. chem. Ges. 24, 3169 (1891).

Die Kondensation mit Äthyl-phenyl-carbinol führte zu dem stark hämorrhagisch wirksamen 3-(1'-Phenylpropyl)-4-hydroxy-cumarin<sup>3</sup> XXI (7%), das schon auf andere Art<sup>4, 5</sup> hergestellt worden ist (siehe VIII. Mitteilung dieser Reihe<sup>1</sup>). Ähnliche Eigenschaften weist auch das aus 4-Hydroxy-1-thiacumarin und Äthyl-phenylcarbinol erhaltene 3-(1'-Phenylpropyl)-4-hydroxy-1-thiacumarin XXIV (7%) auf. Schließlich konnte durch 15stünd. Kochen von IX mit Benzylchlorid in Tetrachloräthan 3-Benzyl-4-hydroxy-cumarin XXII in 14%iger Ausbeute erhalten werden.

Zum Erfolg führten auch Versuche mit N-Chlormethyl-phthalimid in Gegenwart von  $ZnCl_2$  bzw.  $FeCl_3$ . Das hierbei in guter Ausbeute (53,7 bzw. 91%) entstehende [4-Hydroxy-cumarinyl-(3)]-N-methylenphthalimid XXV ließ sich durch alkohol. NaOH leicht zur Phthalamidsäure XXVI (88%) verseifen (wurde auch als Dikaliumsalz charakterisiert).



Schließlich wurde versucht, die von *L. Claisen*<sup>6</sup> am Phenol beobachtete Allylumlagerung auf das 4-Hydroxy-cumarin zu übertragen. Das Silber-salz von IX reagierte wohl mit Allylbromid zum Äther XXVII (100%), er erwies sich aber thermostabil. Das Kaliumsalz von IX hingegen gab mit Allylbromid in absolutem Alkohol ein Gemisch von XXVII (39%) und XXVIII (7%). Äthylenbromid setzte sich sowohl mit dem Ag- als auch K-Salz des 4-Hydroxy-cumarins nur zum 4-( $\beta$ -Bromäthoxy)-cumarin XXIX (100 bzw. 66%) um.

### Experimenteller Teil

#### 1. 1,3-Dimethyl-2-hydroxy-5-chlor-benzylalkohol V

Für die Herstellung des Alkohols V wird 2-Methyl-4-chlor-phenylacetat<sup>7</sup> (Sdp.<sub>730</sub> = 240°, Ausbeute 80%) benötigt, das sich mit  $AlCl_3$  (*D. Ch.* und *B. M.*<sup>7</sup> arbeiteten mit  $ZnCl_2$ ) zum 2-Hydroxy-3-methyl-5-chlor-aceto-phenon<sup>7</sup> I (Schmp. 70°, 60,5%) umlagern läßt.

<sup>3</sup> *R. Jürgens*, Schweiz. med. Wschr. **20**, 471 (1953).

<sup>4</sup> *F. Hoffmann-La Roche A. G.*, D. B. P. 925472, Chem. Zbl. **1955**, 11 635; Ind. P. 49 298, Chem. Zbl. **1956**, 1096; siehe auch **1955**, 7981 und **1956**, 2257.

<sup>5</sup> *H. Junek* und *E. Ziegler*, Mh. Chem. **87**, 218 (1956).

<sup>6</sup> Ann. Chem. **401**, 31 (1913).

<sup>7</sup> *D. Chakravarti* und *B. Majumdar*, Chem. Zbl. **1939 II**, 1053.

4,6 g des Ketones I werden in 100 ml Alkohol suspendiert, mit 69 g 3%igem Na-Amalgam versetzt, unter Kühlung stark geschüttelt (15 Min.), dann filtriert und mit 10%iger Essigsäure neutralisiert. Nach Abdunsten des Alkohols bei 30° im Vak. wird das Rohprodukt aus Cyclohexan gereinigt. Nadeln vom Schmp. 96°, Ausbeute 3,9 g.

$C_9H_{11}O_2Cl$ . Ber. C 57,92, H 5,94. Gef. C 58,08, H 6,06.

### 2. 3-(1,3-Dimethyl-2-hydroxy-5-chlor-benzyl)-4-hydroxy-cumarin X

3,7 g Benzylalkohol V werden in 15 ml Tetrachloräthan gelöst, 2 g feingepulvertes  $CaCl_2$  zugesetzt, 30 Min. lang bei 40° HCl eingeleitet, dann vom  $CaCl_2$  abgetrennt und 4,2 g 4-Hydroxy-cumarin zugegeben. Schließlich wird die Lösung 2 Stdn. auf 130° und dann noch 45 Min. zum Sieden erhitzt. Die beim Erkalten ausfallenden Nadeln kristallisieren aus Tetrachloräthan. Sie lösen sich auch in sehr viel heißem Alkohol oder Aceton, dagegen in Benzol, Chloroform und Trichloräthylen nicht. Ausbeute 2,3 g = 35%.

$C_{18}H_{15}O_4Cl$ . Ber. C 65,36, H 4,57. Gef. C 65,27, H 4,63.

### 3. [4',8'-Dimethyl-6'-chlor-benzpyrano-(2',3' : 4,3)]-cumarin XIII

Aus dem unter 2 erhaltenen Filtrat kann nach dem Abdestillieren des Tetrachloräthans mit  $H_2O$ -Dampf und Auskochen des harzigen Rückstandes mit Alkohol eine laugenunlösliche Substanz, die aus viel Alkohol oder Butanol in Spießen, aus Aceton in Nadeln kristallisiert, gewonnen werden. Ausbeute 2 g = 32,2%, Schmp. 174,5 bis 175°.

$C_{18}H_{13}O_3Cl$ . Ber. C 69,12, H 4,19. Gef. C 69,18, H 4,36.

XIII kann auch dargestellt werden durch Einleiten von HCl (1 Std.) in eine siedende Lösung von X in Tetrachloräthan.

### 4. 1-Äthyl-2-hydroxy-3-methyl-5-chlor-benzylalkohol VI

Das für die Synthese von VI benötigte 2-Hydroxy-3-methyl-5-chlor-propiofenon<sup>7</sup> II (Schmp. 61°, Ausbeute 67,2%) kann durch Friessche Verschiebung aus 2-Methyl-4-chlor-phenyl-propionat (Sdp.<sub>730</sub> 254°, Ausbeute 82%) mit  $AlCl_3$  (*C. Ch.* und *B. M.*<sup>7</sup> arbeiteten mit  $ZnCl_2$ ) gewonnen werden.

6 g des Ketones II werden in 150 ml Alkohol aufgeschlämmt, mit 69 g 3%igem Na-Amalgam 15 Min. unter Kühlung kräftig geschüttelt, die Lösung filtriert und dann mit 10%iger Essigsäure auf pH 6 eingestellt. Nach Abdunsten des Alkohols im Vak. verbleiben Kristalle, die, aus Cyclohexan gereinigt, bei 72° schmelzen. Ausbeute 3,9 g = 65%.

$C_{10}H_{13}O_2Cl$ . Ber. C 59,85, H 6,53. Gef. C 59,87, H 6,44.

### 5. 3-(1-Äthyl-2-hydroxy-3-methyl-5-chlor-benzyl)-4-hydroxy-cumarin XI

Man löst 3,5 g Benzylalkohol VI in 20 ml Tetrachloräthan, fügt 3 g  $CaCl_2$  zu und leitet 15 Min. bei 30° HCl ein. Nach Entfernung des Trocknungsmittels setzt man 4,2 g 4-Hydroxy-cumarin zu und erhitzt die Lösung durch 40 Min. auf 140°. Die nach dem Abkühlen anfallenden Nadeln schmelzen nach mehrmaliger Kristallisation aus Tetrachloräthan bei 223 bis 224°. Ausbeute 2 g = 33,4%.

$C_{19}H_{17}O_4Cl$ . Ber. C 66,19, H 4,97. Gef. C 66,25, H 5,15.

## 6. [4'-Äthyl-6'-chlor-8'-methyl-benzopyrano-(2',3' : 4,3)]-cumarin XIV

Aus dem Filtrat von Vers. 5 konnte nach Abblasen des Tetrachloräthans mittels H<sub>2</sub>O-Dampf ein in Lauge unlöslicher Rückstand erhalten werden. Ausbeute 2,1 g = 36,9%, Plättchen aus Aceton vom Schmp. 172,5°.

C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>Cl. Ber. C 69,83, H 4,63. Gef. C 70,30, H 4,77.

## 7. 1'-Äthyl-2-methoxy-3-methyl-5-chlor-benzylalkohol VII

10 g 1'-Äthyl-2-hydroxy-3-methyl-5-chlor-benzylalkohol VI werden in 50 ml 2 n NaOH gelöst, 9,5 g Dimethylsulfat zugegeben und 1 Std. geschüttelt. Das entstehende Öl wird ausgeäthert, die äther. Lösung getrocknet und der Äther abgedampft. Aus sehr viel H<sub>2</sub>O Nadeln vom Schmp. 43 bis 44°.

C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>Cl. Ber. C 61,53, H 7,04. Gef. C 61,82, H 7,00.

## 8. 3-(1'-Äthyl-2-methoxy-3-methyl-5-chlor-benzyl)-4-hydroxy-cumarin XII

4,3 g des Methoxylderivates VII werden in 15 ml Tetrachloräthan gelöst, mit 4 g CaCl<sub>2</sub> versetzt und 30 Min. lang bei 60° HCl eingeleitet. Nach Entfernung des CaCl<sub>2</sub> fügt man 4,8 g IX zu und erwärmt 2½ Stdn. zum Sieden. Der nach Abblasen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird mit Lauge behandelt und der lösliche Anteil mit Säure gefällt. Der hierbei anfallende Niederschlag wird mit Wasser ausgekocht und der Rückstand mit Methanol angerieben. Aus Methanol Nadeln, aus Äthanol Prismen vom Schmp. 178 bis 179°. Ausbeute 1,2 g = 16,7%.

C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>Cl. Ber. C 66,94, H 5,34. Gef. C 67,24, H 5,42.

9. 2-Hydroxy-3,5-dichlor-benzhydrol<sup>8</sup> VIII

Modifiziertes Darstellungsverfahren: 5,3 g III werden in 150 ml Alkohol suspendiert und mit 36,7 g Na-Amalgam reduziert. Nach der üblichen Aufarbeitungsvorschrift wird aus Cyclohexan kristallisiert. Spieße vom Schmp. 94°, Ausbeute 4,9 g = 91%.

## 10. [4'-Phenyl-6',8'-dichlor-benzpyrano-(2',3' : 4,3)]-cumarin XV

2,7 g 2-Hydroxy-3,5-dichlor-benzhydrol VIII werden in 15 ml Tetrachloräthan gelöst, mit 3 g CaCl<sub>2</sub> versetzt und dann durch 30 Min. HCl bei 50° eingeleitet. Nach Abtrennung des CaCl<sub>2</sub> fügt man 2,4 g IX zu und erhitzt 1 Std. auf 130°. Der nach Entfernung des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird mit heißer Natronlauge behandelt, abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Aus Alkohol lange Nadeln vom Schmp. 200 bis 202°. Ausbeute 0,4 g = 15%.

C<sub>22</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>. Ber. C 66,85, H 3,06. Gef. C 66,95, H 3,23.

## 11. 1',1'-Diphenyl-2,2'-dihydroxy-3,3',5,5'-tetrachlor-dibenzyläther XVI

Das bei Vers. 10 anfallende alkalische Filtrat wird mit verd. HCl angesäuert, der gefällte Niederschlag abgesaugt, mit Wasser ausgekocht, heiß abgesaugt, getrocknet und aus viel Benzol umkristallisiert. Ausbeute 2,4 g = 92,2%. Aus Trichloräthylen-Alkohol lange Nadeln vom Schmp. 155 bis 156°.

C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>Cl<sub>4</sub>. Ber. C 60,02, H 3,49. Gef. C 60,40, H 3,48.

<sup>8</sup> R. Anschütz und J. H. Shores, Ann. Chem. 346, 385 (1906).

12. *1,1',2,2'-Tetrahydroxy-1,1'-dimethyl-3,3',5,5'-tetrachlor-diphenyl-äthan XVIII*

Eine Lösung von 20,5 g 2-Hydroxy-3,5-dichlor-acetophenon IV in 200 ml absol. Alkohol wird mit 230 g Na-Amalgam 20 Min. geschüttelt. Nach Neutralisation mit 10%iger Essigsäure und Zugabe von 500 ml H<sub>2</sub>O scheidet sich ein kristalliner Niederschlag (ein Gemisch von A und B) ab. Dieser wird mit 50 ml Methanol digeriert, wobei der Hauptteil (A) in Lösung geht. Durch Zugabe von 50 ml H<sub>2</sub>O kann XVIII quantitativ wieder ausgefällt werden. Reinigung aus 50%igem Methanol (Nadeln) bzw. aus Tetrachloräthan (Prismen). Ausbeute 9,2 g = 45,2%. Schmp. 198,5 bis 200°.

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>4</sub>. Ber. C 46,63, H 3,43. Gef. C 46,54, H 3,66.

13. *1,1'-Dimethyl-2,2'-dihydroxy-3,3',5,5'-tetrachlor-dibenzyläther XVII*

Die bei Vers. 12 anfallenden Plättchen (Substanz B) lassen sich aus Azeton-H<sub>2</sub>O reinigen. Sie sublimieren bei 220°, ohne zu schmelzen und enthalten 1/2 Mol Kristallwasser. Schmp. in verschlossenen Röhrchen 261°.

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>Cl<sub>4</sub> · 1/2 H<sub>2</sub>O. Ber. C 47,43, H 3,73. Gef. C 47,26, H 3,67.

14. *2,3-Dimethyl-5,5',7,7'-tetrachlor-cumarano-(3,2:2',3')-cumarin XIX*

2 g des Pinakons XVIII werden in 20 ml Tetrachloräthan mit 2 ml POCl<sub>3</sub> 5 Stdn. auf 150° erhitzt, das Lösungsmittel mit H<sub>2</sub>O-Dampf abgetrieben, der Rückstand mit 10%iger Lauge ausgekocht, dann abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Ausbeute 1,7 g = 94,4%. Aus Butanol Nadeln, aus Trichloräthylen-Äthanol Prismen vom Schmp. 247 bis 250°.

C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>. Ber. C 51,10, H 2,68. Gef. C 50,92, H 2,83.

15. *3-Benzhydryl-4-hydroxy-cumarin XX*

a) Aus Diphenylchlormethan und IX: 16 g 4-Hydroxy-cumarin und 20 g Diphenylchlormethan in 100 ml Tetrachloräthan werden bis zum Aufhören der HCl-Entwicklung etwa 12 bis 15 Stdn. am Rückfluß gekocht. Man kühlt, saugt die Kristalle ab und wäscht mit wenig Tetrachloräthan nach. Reinigung aus Methanol-H<sub>2</sub>O. Ausbeute 28 g = 86%. Schmp. 183 bis 184°.

b) 19 g Benzhydrol und 25 g IX in 150 ml Tetrachloräthan werden mit 10 g POCl<sub>3</sub> versetzt und so lange auf 130 bis 140° erwärmt, bis kein HCl mehr entweicht. Man treibt das Tetrachloräthan mit H<sub>2</sub>O-Dampf ab, löst den harzigen Rückstand in warmer verd. Natronlauge, behandelt mit Kohle, filtriert und säuert an. Reinigung aus Methanol-H<sub>2</sub>O. Ausbeute 22 g = 67%.

c) Kondensation mit HCl: 19 g Benzhydrol und 30 g CaCl<sub>2</sub> in 100 ml Tetrachloräthan werden bei 20° mit HCl gesättigt. Man gießt vom Bodensatz ab, wäscht mit 50 ml Tetrachloräthan nach, versetzt die vereinigten Lösungen mit 25 g IX und erwärmt auf 130 bis 140°. Nach der üblichen Aufarbeitung verbleiben 31 g = 94% vom Schmp. 183 bis 184°.

C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 80,48, H 4,88. Gef. C 80,63, H 4,88.

d) In Anlehnung an das von *H. Pauly* und *K. Lockemann*<sup>9</sup> beschriebene Verfahren kann XX auch wie folgt dargestellt werden.

<sup>9</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 48, 28 (1915).

50 g  $\beta,\beta$ -Diphenyl-propionsäure werden mit 70 ml Thionylchlorid 2 bis 3 Stdn. gekocht, das überschüssige Thionylchlorid im Vak. abgedampft und das rohe  $\beta,\beta$ -Diphenyl-propionylchlorid (55 g) als solches eingesetzt.

35 g Salizylsäure-methylester in 40 ml Xylol werden mit dem rohen Chlorid 12 Stdn. gekocht. Man kühlt ab, versetzt mit mehr Xylol und wäscht mit  $H_2O$  und verd. Sodalösung. Nach dem Trocknen destilliert man im Vak. das Lösungsmittel ab und kristallisiert den Rückstand aus Methanol. Ausbeute 73 g = 90,5%. Benzhydryl-acetyl-salizylsäure-methylester schmilzt bei 100 bis 102°.

36 g dieses Esters werden unter Rühren in einer  $N_2$ -Atmosphäre auf 165 bis 175° erwärmt und allmählich mit 4,6 g Na versetzt. Dann 1 Std. auf 170° halten, abkühlen und mit wenig Methanol versetzen. Nach Zerstörung des Na versetzt man mit  $H_2O$  und äthert aus. Nach Entfernung des Äthers behandelt man die wäßr. Lösung mit Kohle und säuert an. Man erhält auf diese Weise 3,1 g = 9,5% 3-Benzhydryl-4-hydroxy-cumarin vom Schmp. 181 bis 183°.

$C_{22}H_{16}O_3$ . Ber. C 80,48, H 4,88. Gef. C 80,48, H 4,94.

#### 16. 3-Benzhydryl-4-hydroxy-1-thiacumarin XXIII

In ein Gemisch von 18,4 g Benzhydrol und 20 g  $CaCl_2$  in 100 ml Tetrachloräthan leitet man bei 20° HCl bis zur Sättigung ein. Man trennt vom  $CaCl_2$  ab, wäscht mit 50 ml Tetrachloräthan nach und versetzt mit 18 g 4-Hydroxy-1-thiacumarin. Diese Suspension wird dann so lange auf 130 bis 140° erhitzt, bis kein HCl mehr entweicht. Nach der üblichen Aufarbeitung verbleiben 12 g = 35%. Aus Dioxan- $H_2O$  Kristalle vom Schmp. 235 bis 237°.

$C_{22}H_{16}O_2S$ . Ber. C 76,74, H 4,65, S 9,30. Gef. C 76,57, H 4,72, S 9,26.

#### 17. 3-(1'-Phenylpropyl)-4-hydroxy-cumarin<sup>4, 5</sup> XXI

14 g Äthyl-phenyl-carbinol werden in 100 ml Tetrachloräthan gelöst, 30 g  $CaCl_2$  zugefügt und bei 20° mit HCl gesättigt. Nach Entfernung des  $CaCl_2$  werden 50 ml Tetrachloräthan und 20 g IX zugegeben und die Suspension auf 130 bis 140° bis zum Aufhören der HCl-Entwicklung erwärmt. Der nach Entfernung des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird in verd. NaOH gelöst, die Lösung mit Tierkohle behandelt, filtriert und angesäuert. Der so gewonnene Niederschlag kristallisiert aus Toluol-Methylcyclohexan bzw. Alkohol- $H_2O$ . Schmp. 177 bis 179°, Ausbeute 2 g = 7%. Der Mischschmp. mit einem auf andere Art<sup>5</sup> hergestellten Präparat ergibt keine Schmelzpunktsdepression.

#### 18. 3-(1'-Phenylpropyl)-4-hydroxy-1-thiacumarin XXIV

Ein Gemisch von 14 g Äthyl-phenyl-carbinol, 20 g  $CaCl_2$  und 100 ml Tetrachloräthan wird bei 20° mit HCl-Gas gesättigt. Nach Entfernung des Bodensatzes und Zugabe von 18 g 4-Hydroxy-1-thiacumarin wird wie üblich verfahren. Reinigung aus Alkohol- $H_2O$ . Ausbeute 2 g = 7%. Schmp. 145 bis 146°.

$C_{18}H_{16}O_2S$ . Ber. C 72,98, H 5,40, S 10,81. Gef. C 73,06, H 5,63, S 10,82.



19. 3-Benzyl-4-hydroxy-cumarin<sup>10</sup> XXII

16 g 4-Hydroxy-cumarin IX und 13 g Benzylchlorid in 100 ml Tetra-  
chloräthan werden zirka 15 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach der üblichen  
Aufarbeitung verbleiben 3,5 g = 14%.

$C_{16}H_{12}O_3$ . Ber. C 76,19, H 4,76. Gef. C 76,38, H 4,92.

## 20. [4-Hydroxy-cumarinyl-(3)]-N-methylen-phthalimid XXV

15 g N-Chlormethyl-phthalimid, 18,5 g IX und 1 g  $FeCl_3$  in 60 ml Tetra-  
chloräthan werden 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Der nach Entfernung des  
Lösungsmittels verbleibende Niederschlag wird zweimal mit Benzol aus-  
gekocht und dann aus Butanol kristallisiert. Nadeln vom Schmp. 229 bis  
230°, Ausbeute 21,9 g = 91%.

$C_{18}H_{11}O_5N$ . Ber. C 67,29, H 3,45. Gef. C 67,43, H 3,49.

## 21. [4-Hydroxy-cumarinyl-(3)]-N-methylen-phthalamidsäure XXVI

3,2 g der Verbindung XXV werden in einer Mischung von 13 ml 2 n  
NaOH und 13 ml Alkohol gelöst, diese 30 Min. zum Sieden erhitzt, mit HCl  
angesäuert, der Niederschlag abgesaugt, gewaschen und mit konz. Bicarbonat-  
lösung behandelt, wobei fast alles in Lösung geht. Aus dieser fallen nach  
dem Ansäuern 3 g = 88% an. Aus Aceton- $H_2O$  lange Nadeln. Beim Er-  
hitzen von XXVI tritt Cyclisierung zu XXV ein.

$C_{18}H_{13}O_6N$ . Ber. C 63,72, H 3,86. Gef. C 64,42, H 4,23.

## 22. Dikaliumsalz von XXVI

16,1 g XXV werden in einer Mischung von 65 ml 2 n NaOH und 65 ml  
Alkohol gelöst, kurz aufgekocht, angesäuert, der anfallende Niederschlag in  
überschüssiger konz.  $KHCO_3$ -Lösung gelöst, die Lösung mit der dreifachen  
Menge Alkohol versetzt, wobei das überschüssige Bicarbonat ausfällt. Die  
alkohol.-wäbr. Lösung wird nach dem Filtrieren eingedampft, der Rückstand  
mit Alkohol ausgekocht, das nun rein weiße Salz in 10 ml  $H_2O$  gelöst und  
dann mit 200 ml Aceton gefällt. Feine Nadeln, Ausbeute 16,5 g = 79,3%.

$C_{18}H_{11}O_6NK_2$ . Ber. K 19,10. Gef. K 19,52.

Bestimmt als  $[(C_6H_5)_4B]K$ .

## 23. 4-Allyloxy-cumarin XXVII

2,7 g Silbersalz von IX und 3,6 g Allylbromid werden in 15 ml absol.  
Alkohol 30 Min. zum Sieden erhitzt. Nach Abtrennung des AgBr wird der  
Alkohol und nicht umgesetztes Allylbromid im Vak. abdestilliert. Nach  
Behandeln mit Ammoniak bzw. Petroläther verbleiben 2 g Rohprodukt.  
Aus Methanol oder Cyclohexan lange Nadeln vom Schmp. 115,5°.

$C_{12}H_{10}O_3$ . Ber. C 71,28, H 4,99. Gef. C 71,11, H 5,18.

## 24. 3-Allyl-4-hydroxy-cumarin XXVIII

10 g Kaliumsalz von IX und 18,3 g Allylbromid werden in 50 ml Alkohol  
3 Stdn. zum Sieden erhitzt und Alkohol und überschüssiges Allylbromid

<sup>10</sup> E. Ziegler und H. Junek, Mh. Chem. 87, 212 (1956).

abdestilliert. Den Rückstand behandelt man mit Ammoniak und entfernt XXVII (3,9 g = 39%), säuert dann an und extrahiert den getrockneten Niederschlag mit heißem Trichloräthylen. Aus diesem oder aus Benzol-Cyclohexan Nadeln vom Schmp. 130 bis 131°. Ausbeute 0,7 g.

$C_{12}H_{10}O_3$ . Ber. C 71,28, H 4,99. Gef. C 71,28, H 5,30.

25. 4-( $\beta$ -Bromäthoxy)-cumarin XXIX

2,7 g Silbersalz von IX und 6,7 g Äthylenbromid werden in 15 ml Alkohol 30 Min. zum Sieden erhitzt. Aufarbeitung analog Vers. 23. Ausbeute 2,7 g. Aus Methanol oder aus Trichloräthylen Nadeln vom Schmp. 163°.

$C_{11}H_9O_3Br$ . Ber. C 49,09, H 3,36. Gef. C 49,18, H 3,54.

Aus 8,3 g Kaliumsalz und 31,2 g Äthylenbromid bildeten sich nach 24 Stdn. nur 7,3 g = 66%.