

## Zur Chemie des 4-Hydroxy-cumarins

X. Mitt.: Ringschlußreaktion unter gleichzeitiger Wanderung von Methylgruppen

Von

**E. Ziegler und H. Maier**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie  
der Universität Graz

(Eingegangen am 11. Oktober 1957)

Malonsäure-bis-(2,6-dimethylphenol)-ester I reagiert in einer Schmelze von  $\text{NaCl-AlCl}_3$  zu 4-Hydroxy-6,8-dimethyl-cumarin II. Zum gleichen Produkt führt die Cyclisierung des isomeren Malonsäure-bis-(2,4-dimethylphenol)-esters VI. Bemerkenswert ist der Unterschied in den Ausbeuten (84% : 44,7%), welche Tatsache für einen aktivierenden Einfluß der o-ständigen  $\text{CH}_3$ -Gruppen spricht. Analog verhält sich auch der Malonsäure-bis-(2,4,6-trimethylphenol)-ester.

Während sich z. B. Adipinsäure-diphenylester<sup>1</sup> bei der Reaktion nach *Fries* in ein Gemisch von o- und p- $\omega$ -Hydroxyphenyl- $\omega$ -oxo-capronsäure verwandelt, reagiert Malonsäure-diphenylester<sup>2</sup> unter schärferen Reaktionsbedingungen (180°) zu 4-Hydroxy-cumarin. Ob in letzterem Falle die Reaktion ebenfalls durch eine *Friessche* Umlagerung oder durch die Bildung von Enol<sup>3</sup>- oder Ketenestern<sup>4</sup> eingeleitet wird, konnte bisher nicht festgestellt werden. Allerdings weisen manche Erscheinungen auf eine eventuell zwischenzeitliche Entstehung<sup>4, 5</sup> von Ketenestern hin.

Im Zusammenhang mit diesem Problem haben wir Malonsäure-bis-(2,6-dimethylphenol)-ester I mit  $\text{NaCl-AlCl}_3$  auf 180 bis 185° (5 Min.) erhitzt und dann aus der Schmelze eine Substanz der Formel  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3$

<sup>1</sup> *W. Treibs* und *F. Falk*, Chem. Ber. **87**, 345 (1954).

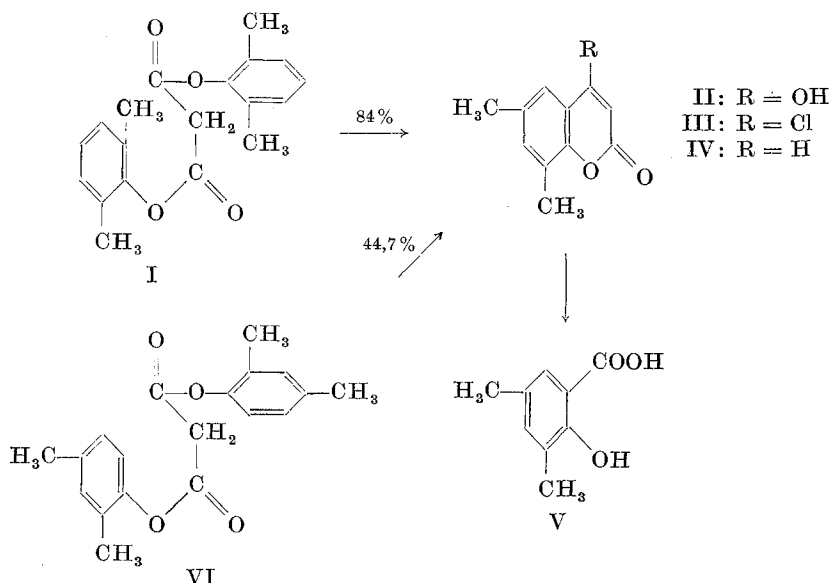
<sup>2</sup> *E. Ziegler* und *H. Junek*, Mh. Chem. **86**, 29 (1955).

<sup>3</sup> *C. Mentzer* und *P. Verrier*, Mh. Chem. **88**, 264 (1957).

<sup>4</sup> *E. Ziegler* und *H. Junek*, Mh. Chem. **87**, 212 (1956).

<sup>5</sup> *E. Ziegler* und *H. Junek*, Mh. Chem. **86**, 506 (1955); **87**, 218 (1956).

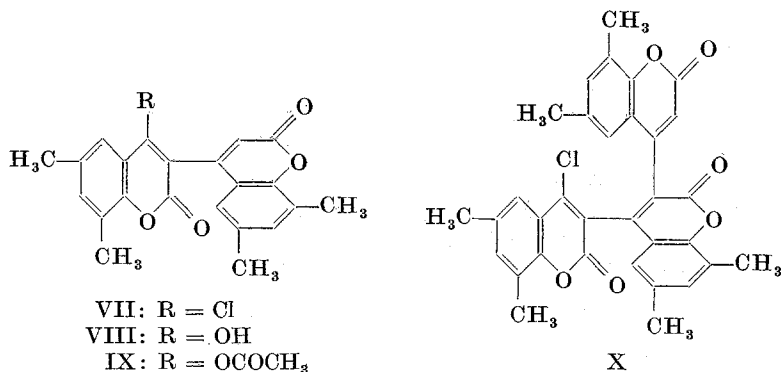
isoliert. Infolge Fehlens eines o-ständigen Kernwasserstoffatoms kann aber ein normaler Ringschluß im Sinne der von *E. Ziegler* und *H. Junek*<sup>2</sup> aufgefundenen 4-Hydroxycumarin-Synthese nicht stattgefunden haben. Eine Entscheidung zwischen den möglichen Strukturen brachte dann die oxydative Aufspaltung des unbekanntes Stoffes mit KOH bei 250 bis 260°. Die hierbei anfallende 3,5-Dimethyl-6-hydroxy-benzoesäure V spricht für das Vorliegen des 4-Hydroxy-6,8-dimethyl-cumarins II. Dieses Cumarin läßt sich ferner über die entsprechende Chlorverbindung III in das bereits von *A. Clayton*<sup>6</sup> aus 2,4-Dimethyl-phenol und Äpfelsäure dargestellte 6,8-Dimethyl-cumarin IV überführen.



Die Verbindung II ist aber natürlich auch aus Malonsäure-bis-(2,4-dimethylphenol)-ester VI und  $\text{AlCl}_3$  synthetisierbar und ist, wie das 4-Hydroxycumarin selbst, verschiedenen Umsetzungen zugänglich (siehe exper. Teil). Als Derivat von II dürfen auch das 3-(6',8'-Dimethyl)-cumarinyl-(4')-6,8-dimethyl-4-chlor-cumarin VII und das „Tri-kondensationsprodukt“ X aufgefaßt werden, die bei der Darstellung von III aus II mit  $\text{POCl}_3$  nebenher entstehen. Die Hydroxyverbindung VIII kann dagegen leicht durch Eigenkondensation von II in Phenol (300°) erhalten werden.

Ein anderes Ergebnis bringt die Umsetzung des Malonsäure-bis-(2,6-dimethylphenol)-esters I mit  $\text{AlCl}_3$  allein. In diesem Falle entsteht,

<sup>6</sup> J. Chem. Soc. [London] **93**, 2019 (1908).



wie durch Abbau zur 2-Hydroxy-3,6-dimethyl-benzoesäure und Synthese aus Malonsäure-bis-(2,5-dimethylphenol)-ester beweisbar ist, 4-Hydroxy-5,8-dimethylcumarin. Beim Erhitzen dieses Cumarins mit NaCl-AlCl<sub>3</sub> setzt dann Isomerisierung zum 6,8-Dimethyl-Derivat II ein.

Alkylwanderungen unter dem Einfluß von AlCl<sub>3</sub><sup>7</sup> sind wiederholt beobachtet worden. Wesentlich ist, daß diese nur in Gegenwart von zwei oder mehr Molen AlCl<sub>3</sub> erfolgen. So wandelt sich 2,6-Dimethyl-phenol in Beisein von 2 Molen AlCl<sub>3</sub> (5 Min. bei 235°) in 2,5-Dimethyl-phenol und wahrscheinlich zum Teil auch in das 2,4-Derivat um. Letzteres dagegen entsteht in guter Ausbeute aus 2,5-Dimethyl-phenol und NaCl-AlCl<sub>3</sub>. Wird jedoch das jeweilige Phenol nur mit 1 Mol AlCl<sub>3</sub> behandelt, so erhält man es fast quantitativ und unverändert zurück. Die gleiche Erscheinung ist übrigens am 5,8-Dimethyl-4-hydroxycumarin zu beobachten. Anscheinend bildet sich zwischen den Komponenten ein stabiler Komplex (1 : 1), der erst durch weitere Zugabe von AlCl<sub>3</sub> einer Alkylgruppenwanderung unterliegt.

Wie schon erwähnt, kann 6,8-Dimethyl-4-hydroxycumarin II auch aus Malonsäure-bis-(2,4-dimethyl-phenol)-ester VI erhalten werden. Um bessere Vergleichsmöglichkeiten für die Cyclisierungstendenzen zu haben, setzten wir den Diester VI gleichfalls einer NaCl-AlCl<sub>3</sub>-Schmelze aus. Das Ergebnis war interessant, weil hier die Ausbeute an Cumarin II nur 44,7% (Rohausbeute 52,6%) betrug. Dieser bei der Synthese von II aus den Malonestern I und VI auftretende Unterschied in den Ausbeuten (44,7% : 84%) kam überraschend. Im Falle des Malonesters VI hätte, da in Nachbarschaft zum Phenolsauerstoff ein Wasserstoff vorhanden ist, die Cyclisierung wohl glatter erfolgen müssen.

Das an den Estern I und VI beobachtete unterschiedliche Reaktionsvermögen muß auf einen derzeit nicht erkennbaren Einfluß der CH<sub>3</sub>-Gruppen zurückzuführen sein. Vielleicht bewirken die o-ständigen CH<sub>3</sub>-Gruppen eine besondere Reaktivität am Ringkohlenstoffatom, welcher Effekt bei Vorhandensein von H-Atomen nicht so bemerkbar wird.

<sup>7</sup> Siehe G. Kränzlein, Aluminiumchlorid in der organischen Chemie. Berlin: Verlag Chemie. 1939.

Dafür sprechen auch Versuche mit Malonsäure-bis-(2,4,6-trimethylphenol)-ester, die zur Bildung des 5,6,8-Trimethyl-4-hydroxycumarins (85%) führen. Dieses kann, ebenfalls in schlechterer Ausbeute (60%), auch aus Malonsäure-bis-(2,3,5-trimethylphenol)-ester synthetisiert werden. Somit ist auch hier ein Einfluß der  $\text{CH}_3$ -Gruppen auf die Cyclisierungstendenz erkennbar. Dieser Einfluß scheint jedoch aufgehoben bei Anwesenheit eines Halogens, wie am Beispiel des Malonsäure-bis-(2-methyl-4,6-dichlorphenol)-esters festzustellen ist, denn sowohl dieser als auch andere Halogenester (siehe exper. Teil) sind nicht cyclisierbar.

Der eventuell zu machende Einwand, daß der Malonester I bzw. ein sich daraus bildender Ketenester sich primär isomerisierere und anschließend cyclisierere, kann entkräftet werden, denn dann müßten die Ausbeuten immer gleich groß sein, gleichgültig, von welchem Ester ausgegangen wird. Auch an eine Addition des durch Umlagerung entstandenen 2,4-Xylenols an den Ketenester unter Bildung eines gemischten Malonsäure-diesters kann aus demselben Grunde nicht gedacht werden. In diesem speziellen Falle setzt unseres Erachtens die  $\text{CH}_3$ -Gruppenwanderung erst im Augenblick des Ringschlusses ein.

### Experimenteller Teil

#### *Malonsäure-bis-(2,6-dimethylphenol)-ester (I)*

10,4 g Malonsäure und 24,4 g 2,6-Dimethylphenol werden mit 19,2 ccm  $\text{POCl}_3$  1½ Std. auf 100° erhitzt. Nach Versetzen mit verd. Lauge tritt allmählich Kristallisation ein. Aus Alkohol-Wasser, Cyclohexan oder Wundbenzin Spieße, aus wenig Alkohol Platten vom Schmp. 121,5 bis 122,5°. Ausbeute 27 g = 87% d. Th.

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4$ . Ber. C 73,09, H 6,41. Gef. C 73,44, H 6,78.

#### *4'-Hydroxy-(1,2-pyrano-[5',6':3,4]-cumarin)<sup>8</sup>*

0,4 g 4-Hydroxy-cumarin werden mit 1 g Malonsäure-bis-(2,6-dimethylphenol)-ester I und 0,6 g 2,6-Dimethylphenol 20 Min. auf 220° erhitzt. Dann wird das Reaktionsgut mit Alkohol angerieben, das anfallende Produkt mit 2 n NaOH behandelt, vom nicht umgesetzten Ester abgetrennt und schließlich mit Salzsäure gefällt. Aus Eisessig Kristalle vom Schmp. 249°. Ausbeute 0,4 g = 70,2% d. Th. Dasselbe Produkt kann auch mit Hilfe des Malonsäure-bis-(2,4,6-trichlorphenol)-esters in 87proz. Ausbeute synthetisiert werden.

#### *6,8-Dimethyl-4-hydroxycumarin II*

a) Aus Malonsäure-bis-(2,6-dimethylphenol)-ester (I) mit  $\text{AlCl}_3$ -NaCl. 64,32 g  $\text{AlCl}_3$  und 13,9 g wasserfreies NaCl werden bei 140° zusammengeschmolzen und dann bei dieser Temperatur 9,3 g Ester I unter gutem Rühren zugegeben. Dabei soll die Temperatur für 6 Min. rasch auf 180 bis 185° erhöht werden. Nach der üblichen Aufarbeitung wird mit viel Wasser die Hauptmenge an 2,6-Dimethylphenol herausgelöst. Aus Alkohol

<sup>8</sup> E. Ziegler, H. Junek und G. Wildtgrube, Mh. Chem. 87, 386 (1956).

oder Eisessig gelbliche Platten, aus Tetrachloräthan oder Alkohol-Wasser kurze Spieße vom Schmp. 246 bis 247°. Reinausbeute 4,5 g = 84%.

$C_{11}H_{10}O_3$ . Ber. C 69,45, H 5,31. Gef. C 69,25, H 5,45.

b) Aus Malonsäure-bis-(2,4-dimethylphenol)-ester VI mit  $AlCl_3$ -NaCl. Der Malonsäure-ester VI kann leicht aus Malonsäure (5,3 g), 2,4-Dimethylphenol (12,2 g) und  $POCl_3$  (9,5 ccm) in rund 80proz. Ausbeute erhalten werden. Aus wenig Alkohol farblose Spieße vom Schmp. 74,5 bis 75,5°.

$C_{19}H_{20}O_4$ . Ber. C 73,09, H 6,41. Gef. C 73,14, H 6,52.

Aus 6,2 g Malonsäure-ester VI in 42,88 g  $AlCl_3$  und 9,28 g NaCl entstehen bei 180 bis 185° (6 Min.) 2 g = 52,6% (Rohprodukt) bzw. 1,7 g = 44,7% (Reinprodukt) 6,8-Dimethyl-4-hydroxycumarin II vom Schmp. 246°.

c) Aus Malonsäure-bis-(2,4-dimethylphenol)-ester VI mit  $AlCl_3$  allein. Aus 3,1 g Malonsäure-ester VI in 2,7 g  $AlCl_3$  entstehen unter analogen Bedingungen 1,1 g = 57,8% II vom Schmp. 245°.

#### *6,8-Dimethyl-4-acetoxycumarin*

0,95 g der Verbindung II werden 1 Std. in 10 ccm Essigsäureanhydrid zum Sieden erhitzt. Aus wenig Benzol oder viel Cyclohexan gelbliche Plättchen vom Schmp. 158 bis 160°. Leicht löslich in Alkohol und Aceton. Ausbeute quantitativ.

$C_{13}H_{12}O_4$ . Ber. C 67,23, H 5,29. Gef. C 67,41, H 5,31.

#### *2-Hydroxy-3,5-dimethyl-benzoesäure V*

Innerhalb von 5 Min. werden 1,9 g 6,8-Dimethyl-4-hydroxycumarin III in eine Schmelze (235°) von 30 g KOH eingebracht und dann die Temperatur 15 Min. auf 250° gehalten. Nach Abtrennen der in Lauge unlöslichen Anteile unterwirft man das mit Säure gefällte Produkt der Vakuumsublimation (140°/12 mm). Ausbeute an V 1,4 g = 84,3% d. Th. Die schon bekannte Säure kristallisiert aus Wasser oder Cyclohexan in Nadeln. Schmp. 179°.

$C_9H_{10}O_3$ . Ber. C 65,04, H 6,07. Gef. C 65,06, H 6,22.

#### *6,8-Dimethyl-4-chlorcumarin (III)*

a) Aus 6,8-Dimethyl-4-hydroxycumarin II mit  $POCl_3$ . Eine Lösung von 1,9 g II in 20 ccm  $POCl_3$  wird 2 Stdn. auf 110 bis 115° erhitzt, dann mit  $H_2O$  versetzt und nicht umgesetztes II mit verd. Lauge entfernt. Aus wenig Alkohol lange, gelbliche Nadeln vom Schmp. 151 bis 152°. Ausbeute 1,6 g = 72,7%.

$C_{11}H_9O_2Cl$ . Ber. C 63,32, H 4,35, Cl 16,99.  
Gef. C 63,26, H 4,22, Cl 16,94.

b) Mit  $PCl_5$  in Chloroform. 0,95 g II werden in 25 ccm Chloroform gelöst, 1,5 g  $PCl_5$  zugefügt und dann 20 Min. zum Sieden erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels kann das Chloreumarin III am besten durch Vakuumsublimation (130°/12 mm) gereinigt werden. Ausbeute 0,3 g = 30% d. Th.

#### *6,8-Dimethyl-cumarin (IV)<sup>4</sup>*

10 g 6,8-Dimethyl-4-chlorcumarin (III) werden in 150 ccm Alkohol mit 76 g Zinkstaub 16 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Entfernung des Reduk-

tions- und des Lösungsmittels verbleibt ein Öl, das beim Schütteln mit Wasser erstarrt. Aus Alkohol-Wasser bzw. Petroläther Nadeln vom Schmp. 90 bis 91°. Ausbeute 8,3 g = 95,4% d. Th.

Die Reduktion mit *Raney*-Nickel in Alkohol bzw. Dioxan verläuft weniger glatt (12% bzw. 30% d. Th.).

$C_{11}H_{10}O_2$ . Ber. C 75,84, H 5,79. Gef. C 76,06, H 5,81.

Ein aus Äpfelsäure und 2,4-Dimethylphenol mit  $H_2SO_4$  nach *A. Clayton*<sup>6</sup> dargestelltes Präparat besitzt analoge Eigenschaften.

*3-(2-Hydroxy-3,5-dimethylphenol)-propanol-(1)*

In eine siedende Lösung von 5,2 g 6,8-Dimethylcumarin IV in 200 ccm absol. Alkohol werden in rascher Folge 25 g feingeschnittenes metallisches Na eingebracht und dann noch 80 ccm Alkohol zugefügt. Nach 1 Std. ist die Reaktion beendet. Nach Abtreiben des Alkohols mit Wasserdampf und Entfernung der laugenunlöslichen Anteile wird angesäuert, mit NaCl gesättigt und mehrmals ausgeäthert. Die bei der Vakuumdestillation zwischen 180 bis 183°/1,4 mm übergende Fraktion erstarrt kristallin. Aus Petroläther oder n-Hexan Spieße vom Schmp. 76—77°. Ausbeute 1,8 g = 33,3% d. Th.

$C_{11}H_{16}O_2$ . Ber. C 73,30, H 8,95. Gef. C 73,35, H 8,97.

*3-(6',8'-Dimethyl)-cumarinyl-(4')-6,8-dimethyl-4-chlorcumarin (VII)*

0,95 g 6,8-Dimethyl-4-hydroxycumarin II werden in 5 ccm Chloroform mit 2 g  $PCl_5$  30 Min. zum Sieden erhitzt. Nach Abdunsten des Lösungsmittels erstarrt der Rückstand bei Behandeln mit Wasser. Dieser wird nun der Sublimation (120 bis 125°/12 mm) unterworfen und der dabei verbleibende Rückstand nach Behandeln mit Lauge aus Alkohol kristallisiert. Ausbeute 0,4 g = 42,1% d. Th.; gelbe Nadeln vom Schmp. 217 bis 219°.

$C_{22}H_{17}O_4Cl$ . Ber. C 69,38, H 4,50, Cl 9,31.  
Gef. C 69,10, H 4,54, Cl 9,42.

Als Nebenprodukt entsteht auch 6,8-Dimethyl-4-chlorcumarin III in etwa 20proz. Ausbeute.

*3-(6',8'-Dimethyl)-cumarinyl-(4')-6,8-dimethyl-4-hydroxycumarin (VIII)*

Man erhitzt 1,9 g 6,8-Dimethyl-4-hydroxycumarin II und 1,9 g Phenol 45 Min. auf 300° und reibt dann das Reaktionsgut mit Alkohol an. Das Rohprodukt (1 g) läßt sich nur aus Nitrobenzol in schwach gelb gefärbten, zu Büscheln verwachsenen Nadeln kristallisieren, Ausbeute 0,8 g = 40,4% d. Th. vom Schmp. 316 bis 318° u. Zers. Die Verbindung ist in verd. Lauge löslich.

$C_{22}H_{18}O_5$ . Ber. C 72,91, H 5,01. Gef. C 72,79, H 5,20.

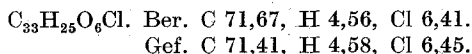
*3-(6',8'-Dimethyl)-cumarinyl-(4')-6,8-dimethyl-4-acetoxycumarin (IX)*

0,6 g der Verbindung VIII werden 90 Min. mit Essigsäureanhydrid in der Siedehitze behandelt. Spieße aus Nitrobenzol vom Schmp. 260 bis 262° u. Zers.

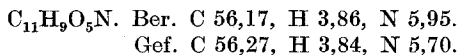
$C_{24}H_{20}O_6$ . Ber. C 71,27, H 4,99. Gef. C 71,05, H 4,81.

*Kondensationsprodukt X*

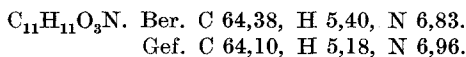
15 g 6,8-Dimethyl-4-hydroxycumarin II werden mit 50 ccm  $\text{POCl}_3$  3 Stdn. auf  $120^\circ$  erhitzt. Zwecks Zersetzung soll das Reaktionsgut portionsweise in Wasser eingetragen werden. Das anfallende Rohprodukt wird vorerst mit 2 n Natronlauge angerieben und dann mit heißem Alkohol (zur Entfernung von III) behandelt. Der Rückstand kristallisiert aus Nitrobenzol in kleinen, gelben Stäbchen und schmilzt bei  $318$  bis  $320^\circ$  u. Zers. Unlöslich in den übrigen organischen Mitteln. Ausbeute  $1,5 \text{ g} = 10\%$  d. Th.

*6,8-Dimethyl-3-nitro-4-hydroxycumarin*

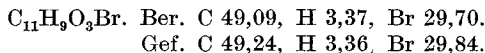
1,9 g II werden mit 15 ccm konz. Salpetersäure 15 Min. lang erhitzt. Nach dem Erkalten kristallisiert die Nitroverbindung in gelben Spießen aus. Die Reinigung gelingt aus Wasser, Essigsäure, Tetrachlorkohlenstoff, am besten aus Amylacetat. Ausbeute  $1,5 \text{ g} = 63\%$  d. Th.; Schmp.  $169$  bis  $171^\circ$  u. Zers.

*6,8-Dimethyl-3-amino-4-hydroxycumarin*

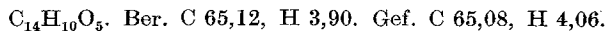
1,1 g 6,8-Dimethyl-3-nitro-4-hydroxycumarin werden mit 2 g granuliertem Zinn und 15 ccm konz. HCl so lange erhitzt, bis die Gelbfärbung verschwindet (3 Stdn.). Nach dem Erkalten wird mit Wasser verdünnt, das Zinn mit Lauge gefällt, das Filtrat mit Essigsäure angesäuert und das Rohprodukt ( $0,6 \text{ g} = 68,9\%$  d. Th.) isoliert. Aus Anilin kristallisiert die Verbindung in glänzenden Platten; Schmp.  $224$  bis  $226^\circ$  u. Zers.

*6,8-Dimethyl-3-brom-4-hydroxycumarin*

Man läßt zu einer Aufschlammung von  $0,95 \text{ g}$  II in  $5 \text{ ccm}$  Chloroform bei  $0^\circ$  unter gutem Rühren langsam  $0,9 \text{ g}$  Brom, in  $5 \text{ ccm}$  Chloroform gelöst, zutropfen. Reaktionszeit 30 Min., Ausbeute  $75\%$  d. Th. Aus Alkohol-Wasser Nadeln vom Schmp.  $199,5$  bis  $200,5^\circ$ .

*4'-Hydroxy-(1,2-pyrono-[5',6':3,4]-dimethyl)-cumarin*

1,9 g II werden mit  $6,95 \text{ g}$  Malonsäure-bis-(2,4,6-trichlorphenol)-ester  $45 \text{ Min.}$  auf  $220^\circ$  erhitzt. Entstandenes Trichlorphenol kann durch Wasserdampfdestillation entfernt werden. Rohausbeute  $1,8 \text{ g} = 70\%$  d. Th. Aus Eisessig, Tetrachloräthan oder Amylacetat kristallisiert das Pyrono-cumarin in orangegelben Platten vom Schmp.  $214$  bis  $215^\circ$ .



Dieses Pyrono-cumarin kann, in Dioxan gelöst, mit Formalin und konz. HCl (36 Stdn. bei  $45^\circ$ ) kondensiert werden ( $64,1\%$  d. Th.). Eine analoge Kondensation im alkalischen Medium (36 Stdn. bei  $45^\circ$ , Ausbeute  $87,6\%$

d. Th.) ist möglich<sup>9</sup>. Sehr schwer löslich; aus Nitrobenzol schwach gelbgefärbte Plättchen vom Schmp. 328 bis 330° u. Zers.

$C_{29}H_{20}O_{10}$ . Ber. C 65,91, H 3,81. Gef. C 65,64, H 3,92.

Dieses Pyrono-cumarin reagiert auch mit *o*-Phenylendiamin, und zwar in siedendem Eisessig, wobei nach 5 Min. das Reaktionsgut kristallin anfällt. Aus Nitrobenzol seidig glänzende, schwach gelbgefärbte Nadeln vom Schmp. 294 bis 295° u. Zers. Ausbeute 74% d. Th.

$C_{20}H_{16}O_4N_2$ . Ber. C 68,96, H 4,63, N 8,04.  
Gef. C 68,78, H 4,66, N 8,24.

*Malonsäure-bis-(2,4,6-trichlorphenol)-ester*

5,2 g Malonsäure und 19,8 g 2,4,6-Trichlorphenol werden mit 9,5 ccm  $POCl_3$  90 Min. auf 100° erhitzt. Dabei kristallisiert schon ein Teil des Esters aus. Durch Behandeln des Rohproduktes mit verd. Lauge werden dann die Begleitstoffe entfernt und der Rückstand aus Benzol, Toluol oder Essigester kristallisiert. Prismen vom Schmp. 149 bis 150°. Ausbeute an Reinprodukt 18,4 g = 79% d. Th.

$C_{15}H_6O_4Cl_6$ . Ber. C 38,91, H 1,30. Gef. C 39,05, H 1,48.

*4'-Hydroxy-3'-benzyl-(1,2-pyrono-[5',6':3,4]-6,8-dimethyl)-cumarin*

0,95 g II werden mit 3,4 g Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester 20 Min. auf 250° erhitzt. Zur Entfernung des nicht umgesetzten Esters und des gebildeten 2,4-Dichlorphenols wird mit Benzol angerieben. Aus Eisessig, Tetrachloräthan oder Nitrobenzol gelbliche Stäbchen vom Schmp. 267 bis 269°. Ausbeute 1,2 g = 69% d. Th.

$C_{21}H_{16}O_5$ . Ber. C 72,41, H 4,63. Gef. C 72,43, H 4,74.

*5,8-Dimethyl-4-hydroxycumarin*

a) Aus Malonsäure-bis-(2,6-dimethylphenol)-ester I: 6,3 g Malonsäureester I werden mit 5,4 g  $AlCl_3$  gut vermischt, in ein auf 235° erhitztes Bad gebracht und 5 Min. auf dieser Temperatur gehalten. Nach Entfernung von unverändertem Ester und Dimethylphenol kann das Rohprodukt aus Dioxan, Eisessig oder Tetrachloräthan gereinigt werden. Gelbliche Spieße vom Schmp. 254 bis 254,5°. Reinausbeute 1,55 g = 40,7% d. Th.

b) Aus Malonsäure-bis-(2,5-dimethylphenol)-ester: Unter etwas geänderten Bedingungen (10 Min. bei 180 bis 185°) entsteht das 5,8-Dimethylderivat aus 3,12 g Ester und 2,7 g  $AlCl_3$  in 63proz. Ausbeute (1,2 g). Aus Eisessig ebenfalls Spieße vom Schmp. 254°.

$C_{11}H_{10}O_3$ . Ber. C 69,45, H 5,31. Gef. C 69,20, H 5,24.

Auf die übliche Art entsteht aus diesem Cumarin mit Essigsäureanhydrid ein Acetat. Aus Cyclohexan gereinigt, schmilzt das *5,8-Dimethyl-4-acetoxycumarin* bei 146,5 bis 148,5°. Farblose Spieße.

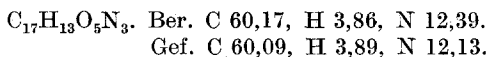
$C_{13}H_{12}O_4$ . Ber. C 67,23, H 5,29. Gef. C 67,20, H 5,45.

Mit *p*-Nitrobenzol-diazoniumchlorid tritt Kupplung unter Bildung des *5,8-Dimethyl-2,3,4-triketochroman-p-nitrophenyl-hydrazons* ein. Der Azo-

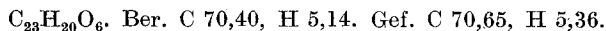
<sup>9</sup> Das Produkt ist als ein Homologes der Verbindung VI von Ziegler, Junek und Wildtgrube<sup>8</sup> zu formulieren.



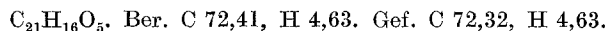
körper kann aus Tetrachloräthan bzw. Eisessig in orangefarbenen Plättchen, aus Nitrobenzol in goldgelben Nadeln vom Schmp. 263 bis 264° u. Zers. erhalten werden. Ausbeute 64% d. Th.



Mit Formaldehyd in alkalischem Medium bildet 5,8-Dimethyl-4-hydroxycumarin (30 Min. bei 45°) *3,3'-Methylen-bis-(5,8-dimethyl-4-hydroxycumarin)*. Aus viel Eisessig fällt es in langen Nadeln vom Schmp. 298 bis 300° u. Zers. an. Ausbeute 75% d. Th.



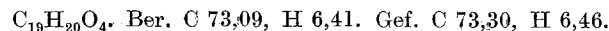
Auch mit Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester reagiert 5,8-Dimethyl-4-hydroxycumarin glatt (30 Min. auf 250°). Nach Entfernung des 2,4-Dichlorphenols durch Wasserdampfdestillation wird das Produkt (86,2%) aus Eisessig kristallisiert. *4'-Hydroxy-3'-benzyl-(1,2-pyrono-[5',6':3,4]-5,8-dimethyl)-cumarin* fällt in schwach gelb gefärbten Spießen vom Schmp. 208 bis 209° an.



Bei der Behandlung des 5,8-Dimethyl-4-hydroxycumarins (0,95 g) mit  $\text{AlCl}_3\text{-NaCl}$  (10,8 g bzw. 2,34 g) durch 6 Min. bei 180 bis 185° entsteht in 94,7proz. Ausbeute *6,8-Dimethyl-4-hydroxycumarin (II)*. Aus Alkohol Kristalle vom Schmp. 246°. Bei Verwendung von nur einmolarer Menge  $\text{AlCl}_3$  tritt am ersteren keine Veränderung ein.

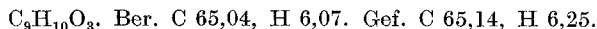
#### *Malonsäure-bis-(2,5-dimethyl-phenol)-ester*

Aus 5,3 g Malonsäure, 12,2 g 2,5-Dimethylphenol und 9,6 ccm  $\text{POCl}_3$  entstehen (1 Std. bei 100°) 15 g = 96,1% d. Th. des genannten Esters. Dieser ist in Aceton, Benzol und allen höher siedenden organischen Mitteln leicht löslich. Aus wenig Alkohol derbe Spieße, aus Alkohol-Wasser Nadeln vom Schmp. 94 bis 95°.



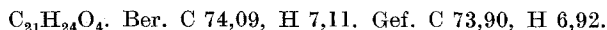
#### *2-Hydroxy-3,6-dimethyl-benzoessäure*

1,9 g 5,8-Dimethyl-4-hydroxycumarin werden unter gutem Rühren innerhalb von 5 Min. in eine auf 250° erhitzte Kalischmelze eingetragen und dann die Temperatur noch 20 Min. lang auf 280° gehalten. Nach Ansäuern und Absaugen kann die bereits bekannte Säure am besten durch Sublimation im Vak. entfernt werden. Weitere Reinigung aus Cyclohexan. Ausbeute 0,3 g = 20% d. Th. Schmp. 190 bis 191°.



#### *Malonsäure-bis-(2,4,6-trimethylphenol)-ester*

5,2 g Malonsäure und 13,6 g 2,4,6-Trimethylphenol werden mit 9,6 ccm  $\text{POCl}_3$  2 Stdn. auf 100° erhitzt. Nach der Behandlung mit Wasser und Lauge tritt bald Kristallisation ein. Rohausbeute 16,2 g = 95,3% d. Th. Aus Alkohol Plättchen vom Schmp. 124,5 bis 125,5°.



*Malonsäure-bis-(2,4,5-trimethylphenol)-ester*

Unter analogen Bedingungen entstehen aus 3,12 g Malonsäure und 8,16 g 2,4,5-Trimethylphenol mit 5,4 ccm POCl<sub>3</sub> 9,5 g (= 95% d. Th.) Rohester. Aus Alkohol gereinigt, schmelzen die Plättchen bei 92 bis 93°.

C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 74,09, H 7,11. Gef. C 74,14, H 7,30.

*5,6,8-Trimethyl-4-hydroxycumarin*

a) Aus Malonsäure-bis-(2,4,6-trimethylphenol)-ester. 3,4 g dieses Esters werden mit 2,7 g AlCl<sub>3</sub> gut vermischt und 3 Min. lang in ein auf 240° erhitztes Bad gebracht. Das auf die übliche Art erhaltene Rohprodukt läßt sich aus Eisessig reinigen. Verwachsene gelbe Plättchen vom Schmp. 268 bis 269° u. Zers. Reinausbeute 1,4 g = 70% d. Th.

b) Aus Malonsäure-bis-(2,4,5-trimethylphenol)-ester. Dieser Ester gibt unter ähnlichen Reaktionsbedingungen ein Rohprodukt (1,2 g = 60%), das nach der Reinigung aus Eisessig ebenfalls bei 269° schmilzt und mit dem unter a) beschriebenen Produkt identisch ist (1 g = 50% d. Th.).

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 70,57, H 5,92. Gef. C 70,87, H 5,89.

*2-Hydroxy-3,5,6-trimethyl-benzoesäure*

0,6 g 5,6,8-Trimethyl-4-hydroxycumarin werden mit 2 g gepulv. KOH gut durchmischt und 7 Min. auf 255° erhitzt. Durch Sublimation im Vakuum (140°/12 mm) kann die schon beschriebene Säure aus dem durch Ansäuern usw. erhaltenen Rohprodukt isoliert werden. Aus Wasser oder Cyclohexan Nadeln vom Schmp. 180°. Ausbeute 0,1 g = 20,5% d. Th.

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 66,65, H 6,71. Gef. C 66,51, H 6,67.

*Malonsäure-bis-(2-methyl-4,6-dichlorphenol)-ester*

Aus 2,6 g Malonsäure und 8,8 g 2-Methyl-4,6-dichlorphenol können mit 4,8 ccm POCl<sub>3</sub> (1 Std. bei 100°) 9,5 g Rohester erhalten werden. Aus viel Alkohol lange Spieße vom Schmp. 133 bis 135°. Reinausbeute 8,5 g = 81% d. Th.

C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>4</sub>. Ber. C 48,37, H 2,87, Cl 33,60.  
Gef. C 48,60, H 2,75, Cl 33,32.

*Malonsäure-bis-(2-brom-4,6-dimethylphenol)-ester*

3,5 g Malonsäure, 13,4 g 2-Brom-4,6-dimethylphenol und 5,7 ccm POCl<sub>3</sub> (1 Std. bei 100°) geben 13,2 g Rohester, der aus Eisessig oder Alkohol gereinigt werden kann. Prismen vom Schmp. 123 bis 124° (11,5 g = 82,1% d. Th.).

C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>Br<sub>2</sub>. Ber. C 48,54, H 3,86, Br 33,99.  
Gef. C 48,59, H 3,80, Br 34,17.

*Malonsäure-bis-(4-brom-2,6-dimethylphenol)-ester*

Aus 10,4 g Malonsäure, 40 g 4-Brom-2,6-dimethylphenol und 10 ccm POCl<sub>3</sub> entstehen (2 Stdn. bei 100°) 43,5 g Rohester. Aus Essigester Amylacetat oder Eisessig lange Spieße vom Schmp. 174 bis 175° u. Zers. (38,2 g = 81,2% d. Th.).

C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>Br<sub>2</sub>. Ber. C 48,54, H 3,86, Br 33,99.  
Gef. C 48,60, H 3,90, Br 34,03.

*Malonsäure-bis-(2,4,6-tribromphenol)-ester*

2,6 g Malonsäure, 16,6 g 2,4,6-Tribromphenol und 4,8 ccm  $\text{POCl}_3$  geben ( $1\frac{1}{2}$  Stdn. bei  $100^\circ$ ) 16,5 g Rohester. Aus Amylacetat, Essigester oder Tetrachlorkohlenstoff Stäbchen vom Schmp.  $183$  bis  $185^\circ$  u. Zers. ( $14,2$  g =  $78\%$  d. Th.).

$\text{C}_{15}\text{H}_6\text{O}_4\text{Br}_6$ . Ber. C 24,69, H 0,83. Gef. C 24,63, H 1,10.

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