

Synthesen von Heterocyclen

14. Mitt.: Ringschlußreaktion unter gleichzeitiger Wanderung von Methylgruppen

Von

E. Ziegler und H. Maier

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität
Graz

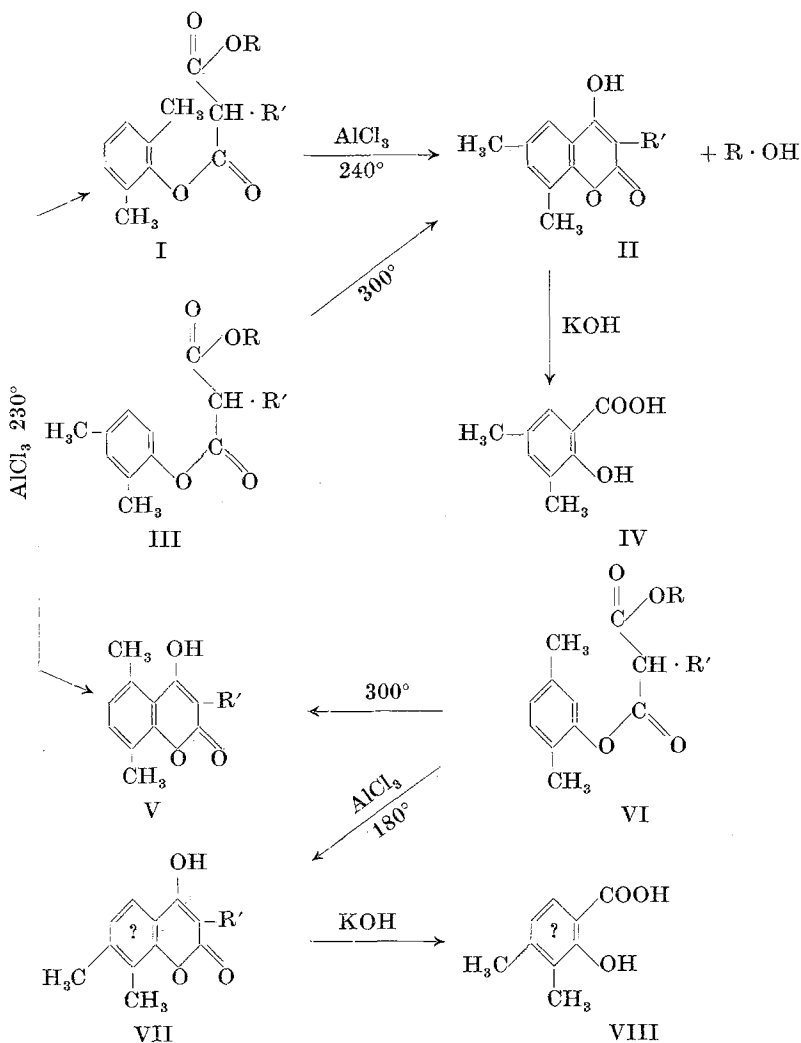
(Eingegangen am 14. Juli 1958)

Analog dem Malonsäure-bis-(2,6-dimethylphenol)-ester¹ läßt sich auch der entsprechende n-Butylmalonsäureester unter Wanderung einer Methylgruppe cyclisieren. Unter dem Einfluß von AlCl_3 entsteht in diesem Falle vorwiegend 3-Butyl-6,8-dimethyl-4-hydroxycumarin II.

Durch Verschmelzen von Malonsäure-bis-(2,6-dimethylphenol)-ester mit NaCl-AlCl_3 auf etwa 185° entsteht, wie in der 10. Mitteilung¹ dieser Reihe beschrieben worden ist, 4-Hydroxy-6,8-dimethylcumarin. Auch die Bildung des isomeren 4-Hydroxy-5,8-dimethylcumarins ist nachgewiesen worden, was für eine zeitlich aufeinanderfolgende Wanderung der Methylgruppe spricht.

Weitgehend ähnlich verhält sich der n-Butylmalonsäureester des 2,6-Dimethylphenols. Beim Erhitzen dieses Esters (I) mit AlCl_3 auf 240° (4 Min.) entsteht in rund 55%iger Ausbeute 3-Butyl-4-hydroxy-6,8-dimethylcumarin (II). Letzteres läßt sich auch aus n-Butylmalonsäure-bis-(2,4-dimethylphenol)-ester (III) nach dem „thermischen Verfahren“ (50 Min. bei 300°) synthetisieren. Die Ausbeuten an II sind in beiden Fällen praktisch gleich, so daß von einem besonders aktivierenden Einfluß der CH_3 -Gruppen in I nicht gesprochen werden kann. In der Kalischmelze wird das Cumarin II zur 2-Hydroxy-3,5-dimethylbenzoesäure IV abgebaut.

¹ E. Ziegler und H. Maier, Mh. Chem. **89**, 143 (1958).



R = der jeweils entsprechende Dimethyl-phenol-Rest

R' = $-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_3$

Durch eine geringfügige Abänderung der Reaktionsbedingungen kann aus I das isomere 4-Hydroxy-5,8-dimethylcoumarin (V), das auch durch Thermolyse des Butylmalonsäure-bis-(2,5-dimethylphenol)-esters (VI) darstellbar ist, erhalten werden. Bei der Behandlung des Esters VI mit AlCl_3 (9 Min. bei 180°) entsteht jedoch ein Gemisch zweier Verbindungen, wovon der einen ebenfalls die Struktur V, der anderen wahrscheinlich die Struktur VII zukommt. Für diese Struktur spricht der Abbau der Verbindung VII durch Kalischmelze zur bisher nicht bekannten 2-Hy-

droxy-3,4-dimethylbenzoesäure (? , VIII). Dieses Ausschlußverfahren gewinnt durch die Synthese des 3-Butyl-4-hydroxy-5,7- bzw. des 3-Butyl-4-hydroxy-6,7-dimethylcumarins an Wahrscheinlichkeit, da diese Cumarine mit VII nicht identisch sind.

Der Benzylmalonsäure-ester des 2,6-Dimethylphenols gibt infolge Instabilität seines in α -Stellung befindlichen Substituenten² gegenüber AlCl_3 nur in sehr geringer Menge 4-Hydroxy-5,8-dimethylcumarin¹. Keine definierbaren Produkte liefern unter analogen Reaktionsbedingungen die n-Butylmalonsäure-ester des Trichlor- und Tribromphenols.

Im Zusammenhang mit den Problemen der Konstitutionsermittlung sind noch Capronsäure-ester verschiedener Dimethylphenole hergestellt und dann der *Friesschen* Reaktion unterworfen worden. Die Ergebnisse dieser Versuche sind, da sie nichts Neues bringen, lediglich im experimentellen Teil niedergelegt.

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

Experimenteller Teil

1. *n-Butylmalonsäure-bis-(2,6-dimethylphenol)-ester (I)*: 16 g n-Butylmalonsäure und 24,4 g 2,4-Dimethylphenol werden mit 13 ccm POCl_3 2 Stdn. auf 100° erhitzt. Nach Schütteln des Rohproduktes mit verd. Lauge tritt nach einiger Zeit Kristallisation ein. Aus Wundbenzin, Alkohol oder Alkohol-Wasser Spieße vom Schmp. $75,5\text{—}76^\circ$. Ausb. 27 g = 73,3% d. Th.

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_4$. Ber. C 75,00, H 7,61. Gef. C 75,19, H 7,65.

2. *n-Butylmalonsäure-bis-(2,4-dimethylphenol)-ester (III)*: 12 g n-Butylmalonsäure und 18,3 g 2,4-Dimethylphenol werden mit 12 ccm POCl_3 versetzt und $1\frac{1}{2}$ Stdn. auf 100° erhitzt. Nach Zersetzen des Reaktionsgemisches mit H_2O wird ausgeäthert und die ätherische Lösung mehrmals mit verd. Säure behandelt. Durch Destillation des Ätherrückstandes (Sdp.₄ $237\text{—}238^\circ$) erhält man 20,2 g = 73,2% d. Th. an Diester III.

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_4$. Ber. C 75,00, H 7,61. Gef. C 75,23, H 7,72.

3. *n-Butylmalonsäure-bis-(2,5-dimethylphenol)-ester (VI)*: Ein Gemisch von 16 g n-Butylmalonsäure, 24,4 g 2,5-Dimethylphenol und 13 ccm POCl_3 wird $2\frac{1}{2}$ Stdn. auf 100° erhitzt. Nach der üblichen Art der Aufarbeitung kristallisiert man das Rohprodukt aus Alkohol-Wasser. Der vorerst ölig anfallende Ester kann durch Kühlung und Schütteln zur Kristallisation gebracht werden. Die farblosen Nadeln schmelzen bei $40\text{—}41^\circ$. Ausb. 31 g = 84,2% d. Th.

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_4$. Ber. C 75,00, H 7,61. Gef. C 74,94, H 7,88.

4. *3-n-Butyl-6,8-dimethyl-4-hydroxycumarin (II)*: a) Aus n-Butylmalonsäure-bis-(2,6-dimethylphenol)-ester(I): Ein Gemisch von 5 g des Esters I und 4,5 g AlCl_3 wird mit Hilfe eines Kölbchens in ein auf 240° erhitztes Bad gebracht und 4 Min. darin belassen. Nach Zersetzen der Schmelze

² E. Ziegler und H. Junek, Mh. Chem. 89, 323 (1958).

mit verd. HCl wird durch Aufnehmen in verd. Lauge eventuell nicht umgesetzter Ester I abgeschieden. Das dann in Freiheit gesetzte Cumarin II unterwirft man der H₂O-Dampfdestillation. Rohausbeute 2,5 g; aus Benzol bzw. wenig Eisessig derbe Spieße vom Schmp. 181,5—182,5°. Reinausb. 1,8 g = 54,5% d. Th.

C₁₅H₁₈O₃. Ber. C 73,15, H 7,37. Gef. C 73,16, H 7,57.

b) Aus n-Butylmalonsäure-bis-(2,4-dimethylphenol)-ester III: 3 g des isomeren Esters III werden durch 50 Min. auf 300° erhitzt und die anfallende Schmelze analog, wie unter 4. a) beschrieben, aufgearbeitet. Ausb. 55—65% d. Th.

Sowohl der Schmp. und Mischschmp. (182°) als auch die Werte der Molekulargewichts-Bestimmung in Naphthalin beweisen die Identität des so hergestellten Produktes mit dem Cumarin II.

Mol.-Gew. Ber. 246,22. Gef. 274,9, 246,7, 256,5.

5. 3-n-Butyl-6,8-dimethyl-4-acetoxycumarin: Die Acetylierung von II in Essigsäureanhydrid gibt ein aus Cyclohexan in Nadeln kristallisierendes Acetat vom Schmp. 131—132°.

C₁₇H₂₀O₄. Ber. C 70,82, H 6,99. Gef. C 70,74, H 7,14.

6. 2-Hydroxy-3,5-dimethyl-benzoesäure (IV): 2,5 g 3-Butyl-6,8-dimethyl-4-hydroxycumarin II werden unter gutem Rühren innerhalb von 5 Min. in eine auf 240° erhitzte Schmelze aus 30 g KOH gebracht und durch 20 Min. auf dieser Temperatur belassen. Nach Aufnehmen mit H₂O und Abtrennen unlöslicher Anteile fallen durch Ansäuern 1,4 g = 84% d. Th. an Carbonsäure IV an. Das durch Vakuum-Sublimation (140°/12 mm) gereinigte Produkt schmilzt bei 180°.

7. 3-n-Butyl-5,8-dimethyl-4-hydroxycumarin (V): a) Aus n-Butylmalonsäure-bis-(2,6-dimethylphenol)-ester (I): 21,6 g des Esters I werden auf 230° erhitzt, dann erst 16,2 g AlCl₃ hinzugegeben und 4 Min. bei dieser Temperatur belassen. Nach dem Umfällen der Schmelze und ihrem Behandeln mit H₂O-Dampf verbleiben 36% d. Th. an Rohprodukt. Aus Benzol in feinen Nadeln, aus Eisessig oder wenig Methanol Oktaeder vom Schmp. 168—169°. Ausb. an reinem Produkt 4,1 g = 27,7%.

C₁₅H₁₈O₃. Ber. C 73,15, H 7,37. Gef. C 73,26, H 7,45.

b) Aus n-Butylmalonsäure-(2,5-dimethylphenol)-ester (VI): 3,68 g des Esters VI werden durch 70 Min. bei 300° der Thermolyse unterworfen. Nach der unter 7. a) beschriebenen Aufarbeitung verbleiben 0,7 g = 28,4% d. Th. an Cumarin V vom Schmp. 169—170°.

8. 3-n-Butyl-7,8-dimethyl-4-hydroxycumarin (VII): In diesem Falle werden 7,4 g Butylmalonsäure-bis-(2,5-dimethylphenol)-ester VI mit 5,4 g AlCl₃ 9 Min. auf 180° erhitzt. Aus insgesamt drei solchen Ansätzen können nach ihrer Aufarbeitung 7,4 g an laugenlöslichen Produkten erhalten werden. Dieses Gemisch wird vorerst aus Eisessig kristallisiert, wobei zuerst das 3-Butyl-5,8-dimethyl-4-hydroxycumarin V ausfällt. Im Filtrat finden sich hauptsächlich die feinen Nadeln des 3-Butyl-7,8-dimethyl-4-hydroxycumarins VII. Durch wiederholte fraktionierte Kristallisation werden schließlich 2,8 g = 20% d. Th. an V und 2,2 g = 15,7% d. Th. an VII erhalten. Letzteres kristallisiert auch aus Benzol und schmilzt bei 157—158°.

C₁₅H₁₈O₃. Ber. C 73,15, H 7,37. Gef. C 73,21, H 7,36.

9. *2-Hydroxy-3,4-dimethylbenzoesäure (VIII)?*: 0,7 g des Cumarins VII werden in eine Schmelze von 25 g KOH eingetragen und die Temperatur für 25 Min. auf 250° gehalten. Nach der Aufarbeitung fällt ein Öl an, das erst allmählich erstarrt. Durch Sublimation im Vak. (125°/12 mm) kann die bisher unbekannte Verbindung leicht rein erhalten werden. Aus Cyclohexan Nadeln vom Schmp. 158—160°. Ausb. 0,1 g = 18,1% d. Th. Die alkohol. Lösung gibt mit FeCl₃-Lösung eine intensive blaue Farbreaktion.

C₉H₁₀O₃. Ber. C 65,04, H 6,07. Gef. C 65,30, H 6,18.

10. *Benzylmalonsäure-bis-(2,6-dimethylphenol)-ester*: 18 g Benzylmalonsäure werden mit 24,4 g 2,6-Dimethylphenol und 19 ccm POCl₃ vermengt und 2 Std. auf 100° erhitzt. Nach Behandeln des Rohproduktes mit verd. Lauge fallen 36 g = 92,8% d. Th. Ester an, der aus Alkohol in Nadeln kristallisiert. Schmp. = 101—101,5°.

C₂₆H₂₆O₄. Ber. C 77,58, H 6,52. Gef. C 77,67, H 6,74.

11. *5,8-Dimethyl-4-hydroxycumarin*¹: 8 g Benzylmalonsäure-bis-(2,6-dimethylphenol)-ester werden mit 5,4 g AlCl₃ vermengt und 3 Min. lang auf 230° erhitzt. Das auf die übliche Art gewonnene Rohprodukt wird vorerst mit Nitrobenzol angerieben und dann mehrmals aus Chlorbenzol kristallisiert. Spieße vom Schmp. 254°, Ausb. 0,1 g = 2,6% d. Th.

C₁₁H₁₀O₃. Ber. C 69,45, H 5,31. Gef. C 69,75, H 5,55.

12. *n-Butylmalonsäure-bis-(3,5-dimethylphenol)-ester*: Aus 6 g Butylmalonsäure, 9,3 g 3,5-Dimethylphenol und 4,9 ccm POCl₃ entstehen 12 g, d. s. 86,9% d. Th. des gewünschten Esters. Da er als Öl anfällt und sich bei der Destillation im Vak. z. T. zersetzt, wurde auf seine Analyse verzichtet.

13. *3-n-Butyl-5,7-dimethyl-4-hydroxycumarin*: 3,68 g des unter 12) beschriebenen Esters werden 30 Min. auf 300° erhitzt und nach der üblichen Aufarbeitung 2,2 g Rohprodukt erhalten. Aus Eisessig Spieße vom Schmp. 199,5—200,5° (73% d. Th.). In kaltem Alkohol bzw. Benzol ist dieses Cumarin wesentlich schwerer löslich als das isomere 3-Butyl-6,8-dimethyl-4-hydroxycumarin.

C₁₅H₁₈O₃. Ber. C 73,15, H 7,37. Gef. C 73,06, H 7,44.

14. *n-Butylmalonsäure-bis-(3,4-dimethylphenol)-ester*: Nach der Aufarbeitung eines Ansatzes aus 6 g Butylmalonsäure, 9,3 g 3,4-Dimethylphenol und 4,9 ccm POCl₃ entsteht vorerst ein Öl, das durch Ausäthern isoliert werden muß. Der nach längerem Stehen sich bildende Kristallbrei wird aus wenig Alkohol oder aus Wundbenzin kristallisiert. Der Schmp. der Plättchen liegt bei 60—61°. Ausb. 10 g = 72,4% d. Th.

C₂₈H₂₈O₄. Ber. C 75,00 H 7,61. Gef. C 74,80, H 7,61.

15. *3-n-Butyl-6,7-dimethyl-4-hydroxycumarin*: Aus 3,68 g Butylmalonsäure-bis-(3,4-dimethyl)-ester entstehen durch 30 Min. langes Erhitzen auf 300° 2 g des rohen Cumarins. Bei raschem Abkühlen einer eisessigsäuren Lösung kristallisiert diese Substanz in dünnen, zu Fächern vereinigten Spießern, die sich nach längerem Stehen vollständig in Würfel verwandeln. Langsames Auskristallisieren aus Eisessig liefert nur Würfel. Das reine Produkt (Ausb. 65% d. Th.) schmilzt bei 207—208°.

C₁₅H₁₈O₃. Ber. C 73,15, H 7,37. Gef. C 73,40, H 7,52.

16. *n*-Butylmalonsäure-bis-(2,4,6-trichlorphenol)-ester: Aus 8 g Butylmalonsäure, 19,8 g 2,4,6-Trichlorphenol und 9,5 ccm POCl₃ entstehen (2 Stdn. bei 100°) 24 g Rohester. Aus Alkohol Spieße, aus Essigester Prismen vom Schmp. 97,5—98,5°; Ausb. 19 g = 73,1% d. Th.

C₁₉H₁₄Cl₆O₄. Ber. C 43,96, H 2,72. Gef. C 43,99, H 2,99.

17. *n*-Butylmalonsäure-bis-(2,4,6-tribromphenol)-ester: Unter analogen Bedingungen entstehen aus 6 g Butylmalonsäure, 24,9 g Tribromphenol und 7,5 ccm POCl₃ 28,5 g Rohester. Aus Amylacetat oder Essigester Nadeln vom Schmp. 142—144°; Ausb. 24 g = 81,3% d. Th.

C₁₉H₁₄Br₆O₄. Ber. C 29,04, H 1,80. Gef. C 29,28, H 2,05.

18. Capronsäure-(2,6-dimethylphenol)-ester: 17,4 g Capronsäure, 18,1 g 2,6-Dimethylphenol und 15,5 g POCl₃ werden 2 Stdn. auf 100° erhitzt. Das auf die übliche Art gewonnene Rohprodukt muß vorerst in Äther aufgenommen und dann im Vak. (Sdp.₁₂ = 143°) destilliert werden. Ausb. 22,3 g = 68% d. Th.

C₁₄H₂₀O₂. Ber. C 76,31, H 9,15. Gef. C 76,39, H 9,40.

19. *n*-Pentyl-(4-hydroxy-2,6-dimethyl)-phenylketon: 3,3 g Capronsäure-(2,6-dimethylphenol)-ester werden in 16,5 g Nitrobenzol gelöst, 2,05 g AlCl₃ zugefügt und das Gemisch dann 90 Min. auf 60° erhitzt. Nach der Aufarbeitung verbleiben 1,5 g = 45,5% d. Th. an Rohketon. Dieses gibt keine FeCl₃-Reaktion. Aus Cyclohexan Prismen vom Schmp. 108—109°.

C₁₄H₂₀O₂. Ber. C 76,31, H 9,15. Gef. C 76,24, H 9,12.

20. Capronsäure-(2,4-dimethylphenol)-ester: Aus 11,6 g Capronsäure, 12,2 g 2,4-Dimethylphenol und 6,4 ccm POCl₃ bilden sich nach 1 Stde. bei 100° 16,5 g = 75% an Rohester. Die Reinigung erfolgt durch Destillation (Sdp.₁₂: 157°).

C₁₄H₂₀O₂. Ber. C 76,31, H 9,15. Gef. C 76,58, H 9,16.

21. *n*-Pentyl-(2-hydroxy-3,5-dimethyl)-phenylketon: 13,2 g Capronsäure-(2,4-dimethylphenol)-ester werden mit 9,5 g AlCl₃ 10 Min. lang auf 160° erhitzt. Das wasserdampfgefährliche Keton wird im Vak. (Sdp.₁₂: 166—167°) destilliert. Ausb. 10 g = 75,1% d. Th.

C₁₄H₂₀O₂. Ber. C 76,31, H 9,15. Gef. C 76,09, H 9,32.

22. Capronsäure-(2,5-dimethylphenol)-ester: 11,6 g Capronsäure, 12,2 g 2,5-Dimethylphenol und 6,4 g POCl₃ werden durch 90 Min. auf 100° erhitzt. Ausbeute 17 g = 77,2%; (Sdp.₁₂: 152—153°).

C₁₄H₂₀O₂. Ber. 76,31, H 9,15. Gef. 76,50, H 9,30.

23. *n*-Pentyl-(2-hydroxy-3,6-dimethyl)-phenylketon: Man erhitzt 10,6 g Capronsäure-(2,5-dimethylphenol)-ester mit 6,75 g AlCl₃ 10 Min. auf 160°. Aus dem Reaktionsgemisch wird das o-Hydroxy-keton durch H₂O-Dampfdestillation entfernt und durch Vakuumdestillation (Sdp.₁₂ = 159—160°) gereinigt. Ausbeute 7 g = 54,7% d. Th. Das o-Hydroxy-keton gibt, in Alkohol gelöst, eine intensive violette FeCl₃-Reaktion.

C₁₄H₂₀O₂. Ber. C 76,31, H 9,15. Gef. C 76,20, H 9,22.

24. *n*-Pentyl-(4-hydroxy-2,5-dimethyl)-phenylketon: Aus dem Rückstand der unter 23. erwähnten Operation mit H₂O-Dampf fällt das p-Hydroxy-keton an. Aus Cyclohexan bzw. Benzol Spieße vom Schmp. 104,5—105,5°. Ausb. 5 g = 39% d. Th. Eine alkoholische Lösung zeigt keine FeCl₃-Reaktion.

C₁₄H₂₀O₂. Ber. C 76,31, H 9,15. Gef. C 76,47, H 9,31.