

Synthesen von Heterocyclen

18. Mitt.: Über das 3-Formyl-4-hydroxy-cumarin

Von

E. Ziegler und H. Maier

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 8. November 1958)

Es wird die Reaktion zwischen 4-Hydroxy-cumarin, N-Methylformanilid und POCl_3 in Chlorbenzol untersucht.

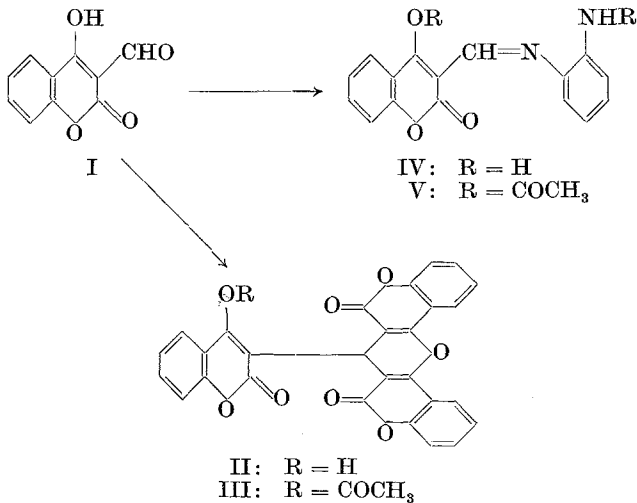
R. M. Naik und *V. M. Thakor*¹ haben einige im Benzolkern hydroxylierte Cumarine mit Hilfe von Hexamethylentetramin bzw. N-Methylformanilid formyliert. Analoge Umsetzungen am 4-Hydroxy-cumarin sind nicht durchgeführt worden. Das bei einer solchen Reaktion zu erwartende 3-Formyl-hydroxy-cumarin I wäre aber von Interesse, da man, von ihm ausgehend, einige pharmakologisch wichtige Verbindungen aufbauen könnte.

Setzt man 4-Hydroxy-cumarin nach der Methode von *A. Vilsmeier* und *A. Haack*² mit N-Methylformanilid und POCl_3 um, so entsteht ein Gemisch von Verbindungen, aus dem nur relativ wenig (10—15% d. Th.) an 3-Formyl-4-hydroxy-cumarin I isoliert werden kann und zwar deshalb, weil der Aldehyd I mit noch nicht umgesetztem 4-Hydroxy-cumarin rasch zu II (etwa 50% d. Th.) reagiert.

Die Verbindung II, die, wie ihrer Struktur nach zu erwarten, ein Monoacetat III gibt, kann unter analogen Reaktionsbedingungen auch aus dem isolierten Aldehyd I mit 2 Molekülen 4-Hydroxy-cumarin unter Verlust von 2 H_2O aufgebaut werden. Bei seiner Oxydation mit konz. HNO_3 entsteht 3-Nitro-4-hydroxy-cumarin, bei der Behandlung mit 40-proz. KOH o-Hydroxy-acetophenon und 4-Hydroxy-cumarin.

¹ J. Org. Chem. **22**, 1626, 1630 (1957).

² Ber. dtsch. chem. Ges. **60**, 121 (1927).



3-Formyl-4-hydroxy-coumarin I gibt mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin ein Hydrazon, mit o-Phenylendiamin ein Anil IV, das durch sein Diacetat V charakterisiert ist.

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

Experimenteller Teil

1. *3-Formyl-4-hydroxy-coumarin I*: Zu einer Mischung von 13,5 g N-Methyl-formanilid und 15,3 g POCl₃ (1 Stde. bei 20° stehenlassen) werden 100 ccm Chlorbenzol (oder Dioxan) und allmählich 8 g 4-Hydroxy-coumarin gegeben. Nun wird unter gutem Rühren bis zum Einsetzen der ersten Trübung auf 50° erwärmt, was nach etwa 2 Stdn. erfolgt. Nach Zersetzen mit Wasser wird das ausfallende Produkt (Verbindung II) abgetrennt, das Filtrat im Vak. eingengt, der ölige Rückstand mit wäbr. Lauge ausgezogen und aus dem Auszug der Aldehyd I mit HCl gefällt. Rohausbeute 1,8 g = 18,9% d. Th. Aus Cyclohexan Spieße vom Schmp. 136—137°.

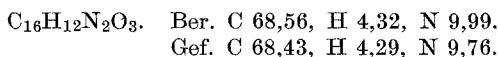
C₁₀H₆O₄. Ber. C 63,15, H 3,19. Gef. C 63,45, H 2,87.

In alkohol. Lösung gibt I mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin und HCl das entsprechende 2,4-Dinitrophenylhydrazon. Aus Phenylacetat gelbe, lange Nadeln vom Schmp. 278° (u. Zers.).

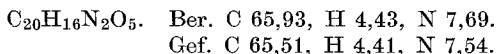
C₁₆H₁₀N₄O₇. Ber. C 51,99, H 2,73, N 15,13.
Gef. C 52,20, H 2,69, N 14,87.

Aus 0,2 g Aldehyd I und 0,2 g o-Phenylendiamin in 10 ccm Eisessig entstehen in der Siedehitze (15 Min.) 0,26 g Anil IV. Aus Benzol gelbe, dünne

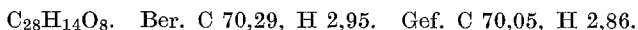
Nadeln vom Schmp. 195°. Die Verbindung ist sowohl in NaOH als auch in HCl löslich.



Bei der Acetylierung mit Acetanhydrid entsteht aus IV das Diacetat V. Aus Benzol oder Xylol elfenbeinfarbene Stäbchen vom Schmp. 190—191°.

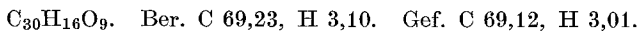


2. *Verbindung II*: a) Das im Versuch 1 anfallende Produkt ist schon ziemlich rein. Ausb. 3,9 g = 50% d. Th., bezogen auf das eingesetzte 4-Hydroxy-cumarin. Aus Nitrobenzol feine Nadeln vom Schmp. 312—313° (u. Zers.). In verd. Lauge sehr schwer löslich.

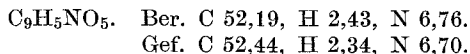


b) Die Verbindung II wird auch erhalten, wenn man 0,19 g 3-Formyl-4-hydroxy-cumarin I und 0,32 g 4-Hydroxy-cumarin mit 0,15 g POCl₃ in 10 ccm Chlorbenzol 30 Min. zum Sieden erhitzt. Ausbeute 0,4 g = 83,6% d. Th.

Das Acetat III entsteht durch Erhitzen einer Aufschlammung von 1 g der Verbindung II in 50 ccm Acetanhydrid (14 Stdn.). Aus Nitrobenzol derbe Platten vom Schmp. 289° (u. Zers.).



Durch kurzes Kochen (etwa 7 Min.) der Verbindung II in 10 ccm konz. HNO₃ entsteht 3-Nitro-4-hydroxy-cumarin³ von Schmp. 166°.



³ J. Klosa, Pharmaz. 8, 221 (1953).