

Synthesen von Heterocyclen, 20. Mitt.:

Eine Synthese von Di- und Trihydroxycumarinen

Von

E. Ziegler, H. Junek und E. Nölken

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität
Graz

(Eingegangen am 25. Februar 1959)

Verbindungen vom Typ des Brenzcatechins, Resorcins und Hydrochinons reagieren mit Benzylmalonsäure-bis(2,4-dichlorphenol)-ester II bei etwa 250—280° zu Derivaten des Dihydroxy-, und die des Phloroglucins zu solchen des Trihydroxycumarins.

Für den Aufbau von 4-Hydroxycumarinen und ihren in 3-Stellung substituierten Derivaten stehen eine Reihe von Verfahren¹ zur Verfügung. Einige davon eignen sich auch für die Synthese von hydroxylierten 4-Hydroxycumarinen. *J. Boyd* und Mitarbeiter² gehen z. B. von entsprechenden methoxylierten *o*-Acylphenolen und Kohlensäurediäthylester und *Ch. Mentzer* und *P. Vercier*³ von Methoxyphenolen und substituierten Malonsäurediäthylestern aus. Resorcin⁴ und Phloroglucin⁴ reagieren schon mit Cyanessigeste, ZnCl₂ und HCl über Ketimine zu Dihydroxy- bzw. Trihydroxycumarin. Solche Cumarine sind hinsichtlich ihres chemischen Verhaltens von verschiedenen Autoren⁵⁻⁸ näher untersucht worden.

¹ Literaturzusammenstellung s. *E. Ziegler*, Österr. Chemiker-Ztg. **59**, 155 (1958).

² *J. Boyd*, *A. Robertson* und *W. B. Whalley*, Chem. Abstr. **42**, 4982 (1948).

³ C. r. acad. sci. Paris **232**, 1674 (1951); mit *D. Molho*, Bull. Soc. Chim. France **1950**, 1248.

⁴ *A. Sonn*, Ber. dtsch. chem. Ges. **50**, 1292 (1917). — *K. H. Bauer* und *F. Schoder*, Arch. Pharmaz. **259**, 53 (1921).

⁵ *J. B. D. Mackenzie* und *A. Robertson*, J. chem. Soc. [London] **1949**, 497.

⁶ *G. G. Badcock*, *F. M. Dean*, *A. Robertson* und *W. B. Whalley*, J. chem. Soc. [London] **1950**, 903.

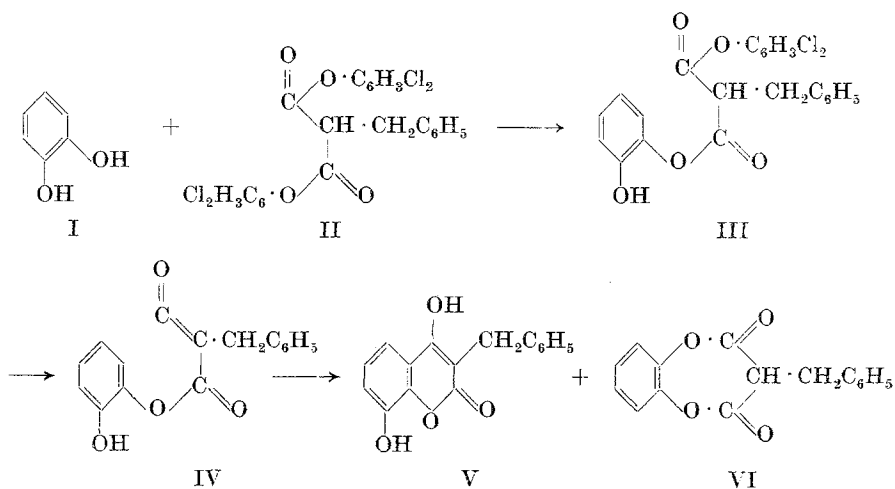
⁷ *Y. Postovskii* und *M. A. Panyukowa*, Chem. Abstr. **46**, 4535 (1952).

⁸ *S. Iguchi*, Chem. Abstr. **46**, 11187 (1952).

Die von *E. Ziegler* und *H. Junek*⁹ ausgearbeiteten Synthesen, die einerseits auf einem Ringschluß von Malonsäurephenolestern durch AlCl_3 , andererseits auf einem solchen von Phenolestern substituierter Malonsäuren durch Thermolyse beruhen, eignen sich nicht für die spezielle Darstellung von hydroxylgruppenhaltigen 4-Hydroxycumarinen, da definierte Malonsäureester von Polyphenolen schwer bzw. überhaupt nicht zugänglich sind.

Ein mit viel Erfolg benütztes Reagens ist der Benzylmalonsäurebis-(2,4-dichlorphenol)-ester **II**, mit dessen Hilfe leicht 4'-Hydroxypyronocumarine¹⁰, 4-Hydroxypyron-(2)¹¹, Pyronocyclene¹² und 5,8-Di-oxo-2,3-benzo-1,4,7-dipyranopyrane¹³ aufgebaut werden können. Ähnlich reagiert dieser Ester, wie anschließend gezeigt sein soll, auch mit Dihydroxy- und Trihydroxybenzolen.

Im Falle des Brenzcatechins verläuft die Reaktion mit **II** nicht sehr glatt, da nach der Umesterung (**III**) und Ketenesterbildung (**IV**) die Cyclisierung sowohl nach **V** als auch nach **VI** erfolgen kann.



Analog gebaute cyclische Ester des Brenzcatechins mit Oxal- und Bernsteinsäure sind von *C. A. Bischoff* und *A. v. Hedenström*¹⁴ aufgefunden worden.

Aus Resorcin und **II** bildet sich 3-Benzyl-4,5-dihydroxycumarin (65% d. Th.), das sich mit AlCl_3 bei 215° zu 4,5-Dihydroxycumarin entbenzylieren läßt. Seine Alkalisplaltung führt zum 2,6-Dihydroxy-

⁹ Mh. Chem. **86**, 29 (1955); **87**, 212 (1956).

¹⁰ *E. Ziegler*, *G. Wildtgrube* und *H. Junek*, Mh. Chem. **87**, 439 (1956).

¹¹ *E. Ziegler* und *H. Junek*, Mh. Chem. **89**, 323 (1958).

¹² *E. Ziegler*, *H. Junek* und *E. Nölken*, Mh. Chem. **89**, 678 (1958).

¹³ *E. Ziegler* und *H. Junek*, Mh. Chem. **90**, 68 (1959).

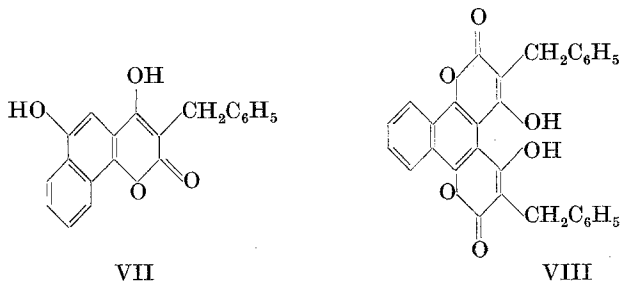
¹⁴ Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 3452 und 4075 (1902).

acetophenon^{15, 16}, es ist somit mit dem von *A. Sonn*⁴ aus Resorcin und Cyanessigester synthetisiertem 4,7-Dihydroxycumarin nicht identisch.

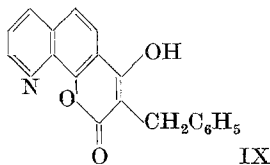
Zum 4,6-Dihydroxycumarin kann man vom Hydrochinon-monomethyläther und dem Ester II ausgehend kommen, wenn man das zwischendurch entstehende 3-Benzyl-4-hydroxy-6-methoxycumarin (60% d. Th.) gleichzeitig der Entbenzylierung und Entmethylierung unterwirft.

Phloroglucin reagiert bei 250° mit II zum 3-Benzyl-4,5,7-trihydroxycumarin (63% d. Th.). Im Falle des 2-Acetyl-phloroglucins bildet sich ebenfalls ein Derivat des 4,5,7-Trihydroxycumarins, bei dem jedoch die Lage der Acetylgruppe (-6 oder -8) nicht feststeht.

Naphthohydrochinon-(1,4) kann je nach Menge des eingesetzten Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-esters II entweder zum 3-Benzyl-4,6-dihydroxy-7,8-benzocumarin VII (88% d. Th.) oder zum Vierkernprodukt VIII (50% d. Th.) reagieren.



Schließlich vermag auch 8-Hydroxychinolin eine Reaktion mit dem Ester II unter Bildung des in Lauge löslichen 3-Benzyl-4-hydroxy-(2',3':7,8-pyridino)-cumarin IX einzugehen.



Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der I. R. Geigy A. G., Basel, durchgeführt, für die wir danken.

Experimenteller Teil

1. Benzylmalonsäureester des Brenzcatechins (VI)

2,2 g Brenzcatechin und 9,6 g Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester II werden vorerst 1 Std. auf 270° und dann nach Entfernen des Kühl-

¹⁵ *A. Russel, I. R. Frye und W. L. Mauldin, J. Amer. Chem. Soc. 62, 1441 (1940).*

¹⁶ *P. L. Trivedi und S. Sethna, J. Indian Chem. Soc. 28, 245 (1951).*

rohres noch 10 Min. auf 280—300° erhitzt. Durch Anreiben der Schmelze mit Benzol werden Nadeln erhalten (1 g), die aus Tetrachloräthan bzw. Nitrobenzol kristallisieren. Schmp. 253—255°, in Lauge unlöslich.

$C_{16}H_{12}O_4$. Ber. C 71,64, H 4,50. Gef. C 71,52, H 4,88.

2. 3-Benzyl-4,8-dihydroxycumarin (V)

Aus dem im vorhergehenden Versuch anfallenden Filtrat scheidet sich nach Abdunsten des Benzols ein Gemisch von Nadeln (VI) und Plättchen (V) ab. Eine Trennung kann durch fraktionierte Kristallisation aus Nitrobenzol (darin sind die Plättchen leichter löslich) bzw. Chlorbenzol (die Nadeln leichter löslich) erreicht werden. Das in Lauge lösliche Produkt (V) schmilzt bei 205 bis 207°.

$C_{16}H_{12}O_4$. Ber. C 71,64, H 4,50. Gef. C 71,84, H 4,79.

3. 3-Benzyl-4,5-dihydroxycumarin

1,65 g Resorcin werden mit 7,2 g Ester II vermischt, durch 45 Min. auf 250° erhitzt und die kristallin erstarrende Masse vorerst mit Toluol, dann mit Alkohol angerieben. Aus Alkohol, Eisessig oder Methanol-Wasser Plättchen vom Schmp. 261—262°. Ausb. 2,6 g = 65% d. Th. Die alkohol.-wäßrige Lösung gibt mit $FeCl_3$ eine tiefblaue Farbe.

$C_{16}H_{12}O_4$. Ber. C 71,64, H 4,50. Gef. C 71,82, H 4,80.

4. 4,5-Dihydroxycumarin

0,9 g 3-Benzyl-4,5-dihydroxycumarin und 2 g $AlCl_3$ werden 3 Min. lang auf 215° erhitzt. Nach Zersetzen mit HCl wird aus verd. Lauge umgefällt. Aus H_2O Plättchen vom Schmp. 217°. Ausb. 0,5 g = 83% d. Th.; dunkelblaue $FeCl_3$ -Reaktion.

$C_9H_6O_4$. Ber. C 60,67, H 3,39. Gef. C 60,47, H 3,48.

5. 2,6-Dihydroxy-acetophenon^{15, 16}

1,5 g 4,5-Dihydroxycumarin werden in 20 ml 20proz. KOH gelöst und die Lösung 75 Min. zum Sieden erhitzt. Danach wird angesäuert und der anfallende Niederschlag mit Benzol ausgekocht. Nach Entfernen des unlöslichen Anteiles scheidet sich im Filtrat allmählich das 2,6-Dihydroxy-acetophenon aus. Grobe Balken aus H_2O vom Schmp. 153—154°.

$C_8H_8O_3$. Ber. C 63,15, H 5,30. Gef. C 63,20, H 5,39.

6. 3-Benzyl-4-hydroxy-6-methoxycumarin

0,65 g Hydrochinon-monomethyläther und 2,4 g Malonester II werden 1 Std. auf 250° und dann noch 45 Min. auf 300° erhitzt. Die kristallin erstarrende Masse reibt man mit wenig Benzol an. Ausb. 0,85 g = 60% d. Th. Aus Chlorbenzol, Tetrachloräthan, Amylacetat oder Dioxan Platten vom Schmp. 212°.

$C_{17}H_{14}O_4$. Ber. C 72,33, H 4,99. Gef. C 72,59, H 5,25.

7. 4,6-Dihydroxycumarin

0,7 g 3-Benzyl-4-hydroxy-6-methoxycumarin werden mit 1,35 g $AlCl_3$ 5 Min. auf 215° erhitzt. Nach Umfällen des Rohproduktes aus $NaOH-HCl$ kristallisiert man aus verd. Alkohol oder Nitrobenzol. Lanzetten vom Schmp. 280—282° (u. Zers.). Ausb. 0,3 g = 65% d. Th.

$C_9H_6O_4$. Ber. C 60,67, H 3,39. Gef. C 60,76, H 3,51.

8. 3-Benzyl-4,5,7-trihydroxycumarin

1,25 g Phloroglucin und 4,8 g Malonester II werden nur 5 Min. auf 250° erhitzt. Das amorphe Rohprodukt kann durch Behandeln mit viel heißem Chlorbenzol (100 ml) vorgereinigt werden; der kristalline Rückstand läßt sich dann aus Eisessig, Tetrachloräthan oder Nitrobenzol in reiner Form erhalten. Ausb. 1,8 g = 63% d. Th. Die Platten schmelzen bei 260—261°. Blauschwarze FeCl₃-Reaktion.

C₁₆H₁₂O₅. Ber. C 67,60, H 4,25. Gef. C 67,55, H 4,55.

9. 3-Benzyl-6-(oder-8-?)-acetyl-4,5,7-trihydroxy-cumarin

Ein Gemisch von 0,8 g 2-Acetyl-phloroglucin und 2,9 g Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester II wird 10 Min. lang auf 200° erhitzt, wobei bereits die Kristallisation beginnt. Nach Behandeln mit Aceton verbleiben 1,25 g = 83% d. Th. eines gelblichen Produktes, das sich in Lauge löst und bei 250° sublimiert. Aus Dioxan, Xylol oder Nitrobenzol Sternchen bis Spieße vom Schmp. 265° (u. Zers.).

C₁₈H₁₄O₆. Ber. C 66,26, H 4,32. Gef. C 66,39, H 4,54.

Die Acetylierung mit Essigsäureanhydrid führt zu einem Triacetat vom Schmp. 125—127°. Farblose Kriställchen aus Tetrachlorkohlenstoff.

C₂₄H₂₀O₉. Ber. C 63,71, H 4,45. Gef. C 63,88, H 4,39.

10. 3-Benzyl-4,6-dihydroxy-7,8-benzocumarin (VII)

1 g Naphthohydrochinon-(1,4) und 2,4 g Ester II werden 30 Min. auf 250° erhitzt. Beim Erkalten der Schmelze kommt es bereits zur Kristallisation. Nach Anreiben mit Dioxan verbleiben 1,4 g = 88% d. Th. Aus Dioxan oder Nitrobenzol Balken, aus Eisessig oder Butanol Platten bzw. aus Chlorbenzol Nadelbüschel vom Schmp. 210,5°.

C₂₀H₁₄O₄. Ber. C 75,46, H 4,43. Gef. C 75,32, H 4,28.

11. Vierkernverbindung VIII

In diesem Falle werden 0,4 g Naphthohydrochinon-(1,4) mit 3 g Ester II 30 Min. auf 270° erhitzt, wobei schon aus der Schmelze Kristallisation erfolgt. Nach dem Anreiben mit Dioxan wird aus Nitrobenzol kristallisiert. Gelbe Nadelbündel vom Schmp. 322° (u. Zers.). Ausb. 0,6 g = 50% d. Th.

C₃₀H₂₀O₆. Ber. C 75,62, H 4,23. Gef. C 75,43, H 4,08.

Beim Acetylieren mit Acetanhydrid bildet sich ein Diacetat vom Schmp. 224°. Aus Eisessig, Xylol und Nitrobenzol gelbe Nadeln bis Prismen.

C₃₄H₂₄O₈. Ber. C 72,85, H 4,32. Gef. C 72,89, H 4,21.

12. 3-Benzyl-4-hydroxy-(2',3':7,8-pyridino)-cumarin (IX)

(Bearbeitet mit U. Roßmann)

Ein Gemenge von 1,5 g 8-Hydroxyehinolin und 5,8 g Malonsäureester II wird durch 35 Min. auf 260° erhitzt. Nach Anreiben des Rohproduktes mit Benzol verbleiben 1,2 g = 40% d. Th. Substanz IX. Aus Nitrobenzol Plättchen vom Schmp. 295° (u. Zers.).

C₁₉H₁₃NO₃. Ber. C 75,24, H 4,32, N 4,62.

Gef. C 74,98, H 4,27, N 4,74.

Bei der Acetylierung mit Acetanhydrid entsteht ein Monoacetat vom Schmp. 200—201°. Lange Nadeln aus Aceton.

C₂₁H₁₅NO₄. Ber. C 73,03, H 4,38, N 4,06.

Gef. C 73,20, H 4,52, N 4,06.