

## Synthesen von Heterocyclen, 25. Mitt.:

### Über Pyrono-cumarine

Von

**E. Ziegler und J. Schaar**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität  
Graz

(Eingegangen am 21. Oktober 1959)

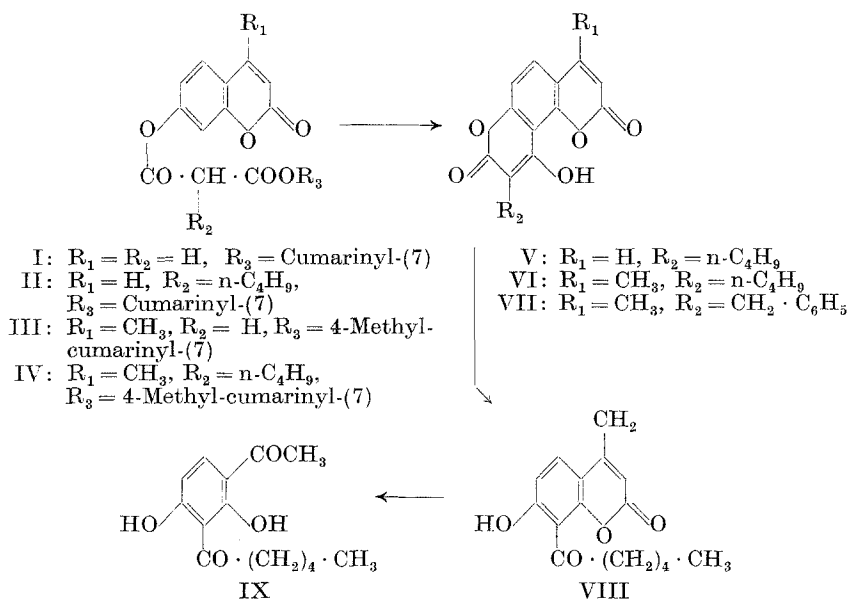
Es wird über die Darstellung von Pyrono-derivaten des 7-Hydroxy- bzw. 4-Methyl-7-hydroxy-cumarins, Dihydroxy-diphenyl-essigsäurelactons und Resorcin-thiocarbonates berichtet.

In einer Reihe von Mitteilungen haben *E. Ziegler* und Mitarbeiter<sup>1</sup> über die Cyclisierung von Phenolestern der Malonsäure durch thermischen Einfluß bzw. unter Mitwirkung von  $\text{AlCl}_3$  berichtet. Auch enolisierbare Verbindungen<sup>2</sup> können analogen Reaktionen unterworfen werden, wobei sich der Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester (Bzm.-Ester) als Reagens besonders bewährt hat. Im Falle des 4-Hydroxy-cumarins führt diese Reaktion in das Gebiet des 4'-Hydroxy-(1,2-pyrono-[5',6':3,4]-cumarins)<sup>1</sup>.

Während 4-Hydroxy-cumarin ein Enol ist, besitzen die nun zu besprechenden Verbindungen phenolische Struktur. Deshalb läßt sich 7-Hydroxy-cumarin mit Malonsäure und  $\text{POCl}_3$  zum Malonsäure-bis-(7-hydroxy-cumarin)-ester I umsetzen, dieser aber dann nicht mit  $\text{AlCl}_3$  (300°) cyclisieren. Die Ursache dafür liegt vermutlich in der zu hohen Temperatur. Ein Ringschluß gelingt jedoch am entsprechenden *n*-Butylmalonsäure-ester II durch reine Thermolyse bei 275°. Dabei entsteht in 66proz. Ausbeute das 3'-*n*-Butyl-4'-hydroxy-(1,2-pyrono-[5',6':3,4]-cu-

<sup>1</sup> Literaturzusammenstellung siehe *E. Ziegler*, Österr. Chemiker-Ztg. **59**, 115 (1958).

<sup>2</sup> *E. Ziegler*, *H. Junek*, *E. Nölken* und *G. Wildtgrube*, Mh. Chem. **87**, 439 (1956); **89**, 323 und 678 (1958); **90**, 68 (1959).



marin) V. Im Prinzip wäre auch ein Ringschluß unter Entstehung einer lin. gebauten Verbindung möglich. Abbauprobieren haben bisher zu keiner Klärung dieser Frage geführt. Eine am Resorcin<sup>3</sup> gemachte Beobachtung zeigt jedoch, daß ein Ringschluß in Nachbarschaft zum nächstliegenden Sauerstoff bevorzugt erfolgt.

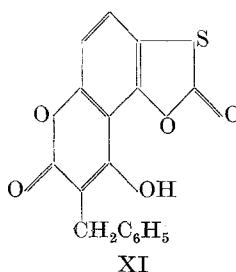
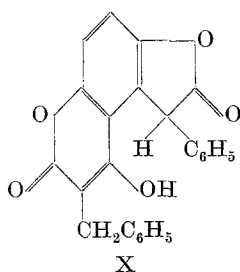
Analog verhält sich das 4-Methyl-7-hydroxy-cumarin. Sein Malonsäure-ester III läßt sich in Gegenwart von  $\text{AlCl}_3$  nicht cyclisieren, während der entsprechende *n*-Butylmalonsäure-ester IV für sich beim Erhitzen auf  $275^\circ$  zu VI reagiert. Beim Abbau von VI mit 20proz. KOH entsteht ein Gemisch von Ketonen mit den voraussichtlichen Strukturen VIII und IX. In einer Schmelze von  $\text{KOH-PbO}_2$  erfolgt Zerfall zur 2,4-Dihydroxy-benzoesäure. Ein direkter Weg zu VII führt durch Umsatz des 4-Methyl-7-hydroxy-cumarins mit Bzm.-Ester bei  $280^\circ$ . Keinen Erfolg zeitigte dagegen ein Cyclisierungsversuch mit *n*-Butylmalonsäure-bis-(4-methyl-6-hydroxy-cumarin)-ester.

Auch andere Verbindungen mit Phenolstruktur sind einer Umsetzung mit Bzm.-Ester zugänglich. So reagieren relativ leicht Dihydroxy-diphenyl-essigsäurelacton<sup>4</sup> bzw. Resorcin-thiocarbonat<sup>5</sup> zu den Pyron-Derivaten X und XI (46% bzw. 60% d. Th.). Daneben kann es aber auch zur Bildung eines Esters kommen, wie die Entstehung des Benzylmalonsäure-bis-(resorcin-thiocarbonat)-esters zeigt.

<sup>3</sup> E. Ziegler, H. Junek und E. Nölken, *Mh. Chem.* **90**, 206 (1959).

<sup>4</sup> A. Bistrzycki und J. Flatau, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **30**, 130 (1897).

<sup>5</sup> Kalle & Co. A. G., F. P. 852 020; *Chem. Zbl.* **1940**, II, 1360.



Die meisten der erwähnten Kondensationsprodukte sind in organischen Mitteln sehr schwer löslich, daher sind sie in Form ihrer Acetate charakterisiert worden.

Cyclisierungsversuche mit Acetondicarbon-säure-bis-(phenol)-ester, Crotonsäure-2,4-dichlorphenol-ester und Phthaloylessigsäure-phenol- bzw. -2,4-dichlorphenol-ester verliefen negativ.

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

### Experimenteller Teil

#### 1. Malonsäure-bis-(7-hydroxy-cumarin)-ester I

Eine Mischung von 2,3 g 7-Hydroxy-cumarin, 1 g Malonsäure, 1,6 g  $\text{POCl}_3$  und 5 ccm Tetrachloräthan wird 15 Min. lang auf  $120^\circ$  erhitzt. Nach dem Erkalten fällt man das Rohprodukt durch Zugabe von Alkohol und kristallisiert aus Alkohol bzw. Dioxan- $\text{H}_2\text{O}$ . Silbrig schimmernde Plättchen vom Schmp.  $202^\circ$  (u. Zers.). Ausb. 60% d. Th.

$\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{O}_8$ . Ber. C 64,28, H 3,06. Gef. C 64,25, H 3,31.

#### 2. n-Butylmalonsäure-bis-(7-hydroxy-cumarin)-ester II

1 g n-Butyl-malonsäure, 1,7 g 7-Hydroxy-cumarin und 1 g  $\text{POCl}_3$  werden durch 15 Min. auf  $120^\circ$  gehalten. Nach Zersetzen mit  $\text{H}_2\text{O}$  und Schütteln mit verd. Lauge wird der Ester aus Alkohol kristallisiert. Ausb. 62% d. Th., Schmp.  $128^\circ$ .

$\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{O}_8$ . Ber. C 66,96, H 4,46. Gef. C 67,08, H 4,26.

#### 3. 3'-n-Butyl-4'-hydroxy-(1,2-pyrano-[5',6':8,7]-cumarin) V

1 g des Esters II wird 10 Min. auf  $275^\circ$  erhitzt und nach dem Erkalten das glasige Produkt mit 10proz.  $\text{NaOH}$  behandelt. Nach anfänglichem Lösen fällt das Na-Salz von V kristallin aus. Dieses wird mit verd.  $\text{HCl}$  zersetzt und das Rohprodukt durch Behandeln mit heißem Alkohol von den Nebenprodukten befreit. Ausb. 66% d. Th., Schmp.  $242^\circ$ . Eine Reinigung gelingt nur aus Tetrachloräthan, wobei aber teilweise Zersetzung eintritt.

Zur Charakterisierung läßt sich das *Acetal* heranziehen. Aus Eisessig Prismen vom Schmp.  $237^\circ$ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_6$ . Ber. C 65,85, H 4,88. Gef. C 65,60, H 4,93.

## 4. Malonsäure-bis-(7-hydroxy-4-methyl-cumarin)-ester III

Aus 7-Hydroxy-4-methyl-cumarin, Malonsäure und  $\text{POCl}_3$  in Tetrachloräthan entsteht auf die übliche Art der Ester III in 64proz. Ausbeute. Aus Alkohol Kristalle vom Schmp.  $190-191^\circ$  (u. Zers.).

$\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{O}_3$ . Ber. C 65,71, H 3,81. Gef. C 65,31, H 3,89.

## 5. n-Butylmalonsäure-bis-(7-hydroxy-4-methyl-cumarin)-ester IV

Der auf die übliche Art dargestellte Ester IV kristallisiert aus Alkohol nach Zugabe von Tierkohle in Stäbchen vom Schmp.  $114^\circ$ . Ausb. 82,3% d. Th.

$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{O}_8$ . Ber. C 68,07, H 5,05. Gef. C 67,69, H 5,32.

## 6. 3'-n-Butyl-4'-hydroxy-(1,2-pyrono-[5',6':8,7]-4-methyl-cumarin) VI

Der Ester IV wird 15 Min. auf  $255^\circ$  erhitzt und das entstandene Pyrono-cumarin VI ebenfalls über sein Na-Salz gereinigt. Ausb. 50% d. Th., Schmp.  $281^\circ$ .

Das *Acetat* kristallisiert aus Eisessig in Stäbchen vom Schmp.  $261^\circ$ .

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_6$ . Ber. C 66,76, H 5,26. Gef. C 66,87, H 5,24.

## 7. (7-Hydroxy-4-methyl-cumarinyl)-8-pentylketon VIII und Dihydroxy-resacetophenon)-3-pentylketon IX(?)

Das Pyrono-cumarin VI wird mit etwa der 10fachen Menge 20proz. KOH 1 Stde. zum Sieden erhitzt, dann mit verd. HCl zersetzt und das Reaktionsgemisch mit heißem Alkohol behandelt. Dabei bleibt VIII zurück, während IX in Lösung geht.

Die *Verbindung* VIII kristallisiert aus Alkohol und zeigt einen Schmp. von  $237^\circ$  (u. Zers.).

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3$ . Ber. C 70,08, H 6,56. Gef. C 70,54, H 6,46.

Die *Verbindung* IX kristallisiert aus verd. Alkohol in Nadeln vom Schmp.  $137^\circ$ .

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4$ . Ber. C 67,20, H 7,20. Gef. C 67,62, H 7,24.

Die gleiche Verbindung fällt in sehr guter Ausbeute an, wenn VI mit fester KOH im Porzellantiegel 10 Min. auf  $170^\circ$  erhitzt wird.

## 8. 3'-Benzyl-4'-hydroxy-(1,2-pyrono-[5',6':8,7]-4-methyl-cumarin) VII

4,8 g Bzm.-Ester und 2,1 g 4-Methyl-7-hydroxy-cumarin werden 90 Min. auf  $280^\circ$  erhitzt, das Rohprodukt in heißem Benzol aufgenommen und dann die Lösung einige Stunden stehen gelassen. Nach analoger Behandlung mit Alkohol wird schließlich aus Tetrachloräthan kristallisiert. Plättchen vom Schmp.  $271^\circ$ , Ausb. 40% d. Th.

$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_5$ . Ber. C 71,85, H 4,19. Gef. C 71,55, H 4,20.

## 9. n-Butylmalonsäure-bis-(4-methyl-6-hydroxy-cumarin)-ester

In diesem Falle wird ebenfalls in Tetrachloräthan kondensiert und die entstandene Lösung von harzartigen Bestandteilen abgetrennt. Nach Ver-

setzen derselben mit Petroläther und kräftigem Schütteln scheidet sich der Ester kristallin ab. Nach Anreiben mit Alkohol und Kristallisieren aus diesem Mittel fallen Nadeln vom Schmp. 156—157° an. Ausb. 52% d. Th.

$C_{27}H_{24}O_8$ . Ber. C 68,07, H 5,05. Gef. C 68,17, H 5,29.

10. 3'-Benzyl-4'-hydroxy-(1,2-pyrano-[5',6':5,4]-diphenyl-essigsäurelacton) X

0,6 g Dihydroxy-diphenylessigsäurelacton werden mit 1,2 g Bzm.-Ester 90 Min. auf 250° erhitzt. Beim Versetzen des Rohproduktes mit Benzol kristallisiert X aus. Aus Xylol Plättchen vom Schmp. 238° (u. Zers.). Ausb. 46% d. Th.

$C_{24}H_{16}O_5$ . Ber. C 71,85, H 4,19. Gef. C 71,55, H 4,20.

11. 3'-Benzyl-4'-hydroxy-(1,2-pyrano-[5',6':7,6]-phenyl-thiocarbonat) XI

4,8 g Bzm.-Ester und 2 g Resorcin-thiocarbonat werden durch 90 Min. auf 280° gehalten. Das anfänglich glasige Produkt wird durch Anreiben mit Benzol zur Kristallisation gebracht. Aus Alkohol Plättchen vom Schmp. 236—240° (u. Zers.). Ausb. 60% d. Th.

Das *Acetat* kristallisiert aus 80proz. Essigsäure in Nadeln vom Schmp. 219° (u. Zers.).

$C_{19}H_{12}O_6S$ . Ber. C 61,93, H 3,27, S 8,70.  
Gef. C 62,11, H 3,22, S 8,57.

Erhitzt man die Komponenten 1 bis 2 Stdn. nur auf 250°, so bildet sich der *Benzylmalonsäure-bis-(resorcin-thiocarbonat)-ester* vom Schmp. 163—164°. Kristalle aus Benzol.

$C_{24}H_{14}O_8S_2$ . Ber. C 58,39, H 2,83, S 12,95.  
Gef. C 58,65, H 2,82, S 12,56.

12. Acetondicarbonsäure-diphenolester

3,5 g Acetondicarbonsäure, 5 g Phenol und 5 g  $POCl_3$  werden 30 Min. auf 100° erhitzt. Nach Zersetzen des Reaktionsgemisches mit  $H_2O$  und Behandeln mit verd. Lauge wird das Rohprodukt getrocknet und aus Alkohol- $H_2O$  (1:1) kristallisiert. Nadeln vom Schmp. 128—130°, Ausb. 30% d. Th.

$C_{17}H_{14}O_5$ . Ber. C 68,46, H 4,70. Gef. C 68,52, H 4,72.

13. Crotonsäure-2,4-dichlorphenol-ester

2,6 g Crotonsäure, 2,8 g 2,4-Dichlorphenol und 2 g  $POCl_3$  werden 30 Min. auf 100° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wird vorerst aus Alkohol- $H_2O$  kristallisiert. Aus Methanol Nadeln vom Schmp. 44°. Ausb. 84% d. Th.

$C_{16}H_8Cl_2O_2$ . Ber. C 52,17, H 3,47, Cl 30,43.  
Gef. C 52,25, H 3,66, Cl 30,56.

Beim Erhitzen dieses Esters mit 4-Methyl-6-hydroxy-cumarin (30 Min. auf 280°) entsteht dessen *Crotonsäure-ester*. Das Rohprodukt wurde mit Alkohol angerieben und dann daraus kristallisiert. Plättchen vom Schmp. 140—141°, Ausb. 55% d. Th.

$C_{14}H_{12}O_4$ . Ber. C 68,86, H 4,92. Gef. C 69,04, H 5,04.

## 14. Phthaloylessigsäure-phenylester

In diesem Falle werden 1,9 g Phthaloylessigsäure, 1,4 g Phenol und 1 g  $\text{POCl}_3$  in 10 ccm Dioxan 2 Stdn. auf  $120^\circ$  erhitzt. Das mit 5proz. NaOH behandelte Rohprodukt wird dann aus Eisessig kristallisiert. Nadeln vom Schmp.  $162^\circ$ , Ausb. 65% d. Th.

$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{O}_4$ . Ber. C 72,18, H 3,76. Gef. C 72,37, H 3,71.

## 15. Phthaloylessigsäure-2,4-dichlorphenol-ester

Auch hier wird unter analogen Bedingungen in Dioxan verestert. Aus Eisessig Nadeln vom Schmp.  $175^\circ$ , Ausb. 55% d. Th.

$\text{C}_{16}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{O}_4$ . Ber. C 57,32, H 2,41, Cl 21,17.  
Gef. C 57,64, H 2,48, Cl 20,80.