

Synthesen von Heterocyclen, 27. Mitt.:

Eine Synthese des Dicumarols

Von

E. Ziegler, E. Nölken und E. Fuchs

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität
Graz

(Eingegangen am 12. Oktober 1960)

Beim Erhitzen von Propantetracarbonsäureteträphenylester auf 240° bildet sich Dicumarol. Homologe können ebenfalls aufgebaut werden.

Dicumarol [3,3'-Methylen-bis-(4-hydroxy-cumarin)] ist erstmalig von *R. Anschütz*¹ durch Kondensation von 4-Hydroxy-cumarin mit Formaldehyd synthetisiert worden. Diese hämorrhagisch wirkende Substanz kommt, wie *K. P. Link* und Mitarbeiter² nachweisen konnten, auch in der Natur vor. Einen weiteren Versuch zur Synthese des Dicumarols haben *C. Mentzer*, *D. Molho* und *P. Vercier*³ unternommen. Diese Forscher⁴ legten ihren Experimenten ein von ihnen entwickeltes Verfahren für die Synthese von in 3-Stellung substituierten 4-Hydroxy-cumarinen zugrunde. Dieses Verfahren besteht im Erhitzen von Phenolen mit substituierten Malonsäure-diäthylestern auf Temperaturen um 230—290°. Zum Zwecke der Synthese des Dicumarols haben *C. Mentzer* und Mitarbeiter³ versucht, Propantetracarbonsäure-tetraäthylester bei 250—260° mit Phenol zu kondensieren, was aber mißlang.

Ein anderes Verfahren, das sich der thermischen Behandlung monosubstituierter Malonsäure-diphenylester bei 300° bedient und glatt zu 4-Hydroxy-cumarinen führt, haben *E. Ziegler* und *H. Junek*⁵ ausge-

¹ *R. Anschütz*, Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 463 (1903).

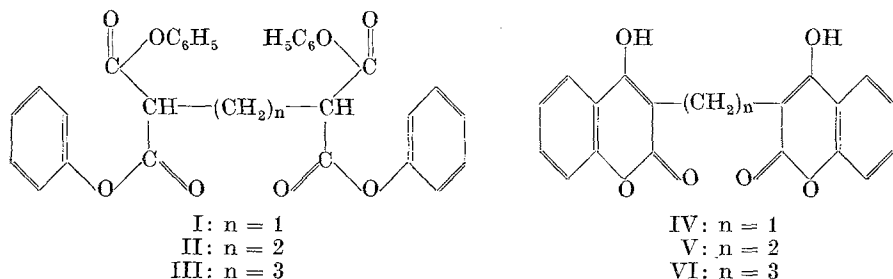
² *H. A. Campbell*, *W. L. Roberts*, *W. K. Smith* und *K. P. Link*, J. Biol. Chem. **136**, 47 (1940); **138**, 21 (1941).

³ Bull. soc. chim. France **1949**, 749.

⁴ *G. Urbain* und *C. Mentzer*, Bull. soc. chim. France **1944**, 171.

⁵ Mh. Chem. **87**, 212 (1956).

arbeitet. Auf letzterer Beobachtung aufbauend gelang es nun, aus Propan-tetracarbonsäure-tetraphenylester I Dicumarol IV zu erhalten (60% d. Th.). Damit ist gezeigt, daß eine solche Cyclisierung zweimal im gleichen Molekül ablaufen kann. Diese Möglichkeit gestattet die Synthese Homologer, wie die Beispiele Äthylen- und Propylen-3,3'-bis-(4-hydroxycumarine) (V und VI, 62 bzw. 86% d. Th.) zeigen. Von diesen Produkten haben bereits C. Mentzer und Mitarbeiter⁶ V nach dem *Pauly-Lockemann*-Verfahren⁷ synthetisiert.



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

Experimenteller Teil

1. Propan-1,1,3,3-tetracarbonsäure-tetraphenylester I.

3 g Propan-tetracarbonsäure und 5,5 g Phenol werden mit 5 ml POCl_3 2 Stdn. auf 100° erhitzt. Nach dem Zersetzen mit H_2O versetzt man mit verd. Lauge und äthert das ölige Produkt aus. Der Ätherrückstand kristallisiert im Vakuumexsikkator und wird mit Äthanol-Methylcyclohexan (1:1) angerieben. Aus Cyclohexan, verd. Alkohol oder Petroläther Nadeln vom Schmp. 91° . Ausb. 2 g (45% d. Th.).

$\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{O}_8$. Ber. C 70,98, H 4,61. Gef. C 70,91, H 4,63.

2. Dicumarol¹ IV.

1,5 g I werden 1 Stde. auf 240° erhitzt, das bereits kristalline Rohprodukt mit wenig Alkohol angerieben und dann dieses aus Benzol oder Toluol gereinigt. Ausb. 0,8 g (60% d. Th.).

$\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{O}_6$. Ber. C 67,85, H 3,60. Gef. C 67,58, H 3,69.

3. Butan-1,1,4,4-tetracarbonsäure-tetraphenylester II.

5,6 g Butan-tetracarbonsäure werden mit 14 g Phenol und 14,4 g POCl_3 $2\frac{1}{2}$ Stdn. auf 100° erhitzt. Nach analoger Aufarbeitung und Anreiben mit Alkohol verbleiben 11,5 g II (90% d. Th.). Aus Methylacetat, Eisessig, Chloroform oder Butanol Latten vom Schmp. 149° .

$\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{O}_8$. Ber. C 71,36, H 4,87. Gef. C 70,94, H 4,78.

⁶ C. Mentzer, P. Meunier, J. Lecocq und D. Billet, Bull. soc. chim. France **1945**, 430.

⁷ H. Pauly und K. Lockemann, Ber. dtsch. chem. Ges. **48**, 28 (1915).

4. Äthylen-3,3'-bis-(4-hydroxy-cumarin)⁶ V.

1 g des Tetraesters II wird 30 Min. auf 270° erhitzt und das dunkle Rohprodukt in warmer 2 n NaOH gelöst. Nach dem Erkalten scheidet sich das Na-Salz in Nadeln ab. Das durch HCl in Freiheit gesetzte V kristallisiert aus Äthanol in Balken vom Schmp. 208°. Ausb. 0,4 g (62% d. Th.).

C₂₀H₁₄O₆. Ber. C 68,57, H 4,03. Gef. C 68,72, H 4,01.

5. Pentan-1,1,5,5-tetracarbonsäure-tetraphenylester III.

3,8 g Pentantetracarbonsäure werden mit 6,3 g Phenol und 9,4 g POCl₃ 2½ Stdn. auf 100° erhitzt. Nach der üblichen Art der Aufarbeitung verbleibt ein Öl, das beim Behandeln mit Alkohol kristallisiert. Ausb. 6,5 g (77% d. Th.). Kristalle aus Äthanol vom Schmp. 74—75°.

C₃₃H₂₈O₈. Ber. C 71,73, H 5,11. Gef. C 71,76, H 5,20.

6. Propylen-3,3'-bis-(4-hydroxy-cumarin) VI

2,5 g des Tetraesters III werden 2 Stdn. auf 300° erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt analog wie unter 4 beschrieben. Ausb. 1,4 g (86% d. Th.). Aus Alkohol bzw. Eisessig Spieße vom Schmp. 254°.

C₂₁H₁₆O₆. Ber. C 69,22, H 4,43. Gef. C 69,01, H 4,57.