

Synthesen von Heterocyclen, 29. Mitt.:

Über Benzpyrano-(2',3':4,3)-cumarine

Von

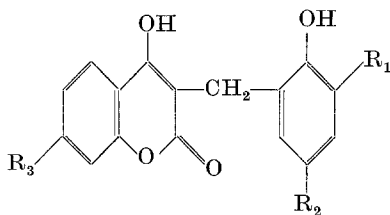
E. Ziegler und K. Mayr

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

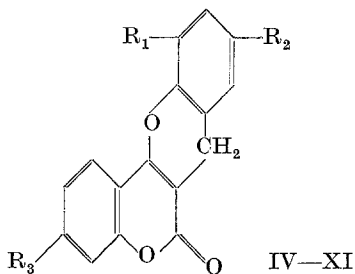
(Eingegangen am 5. Januar 1961)

Benzpyrano-cumarine können aus 3-(2'-Hydroxybenzyl)-4-hydroxycumarinen durch Wasserentzug dargestellt werden (Verfahren A). Eine andere Möglichkeit ihrer Synthese besteht im Verschmelzen von *Mannich*-Basen des 4-Hydroxy-cumarins mit Phenolen bei 180° (Verf. B). Die Umsetzung von *Mannich*-Basen des Phenols mit 4-Hydroxy-cumarin ist das Gegenstück dazu (Verf. C).

In der 8. Mitt. dieser Reihe¹ ist eine Synthese des 6',8'-Dimethylbenzpyrano-(2',3':4,3)-cumarins IV aus 3-(2'-Hydroxy-3',5'-dimethyl-



- I: $R_1 = R_2 = \text{CH}_3, R_3 = \text{H}$
 II: $R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{Cl}, R_3 = \text{H}$
 III: $R_1 = R_2 = \text{Cl}, R_3 = \text{H}$



Ausb. (% d. Th.)

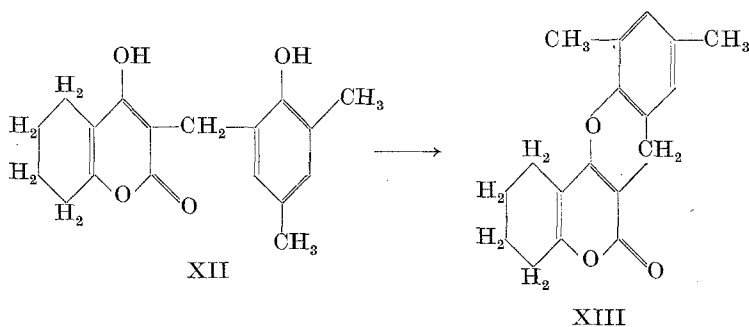
- IV: $R_1 = R_2 = \text{CH}_3, R_3 = \text{H}$
 V: $R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{Cl}, R_3 = \text{H}$
 VI: $R_1 = R_2 = \text{Cl}, R_3 = \text{H}$
 VII: $R_1 = \text{OCH}_3, R_2 = \text{CH}_2 \cdot \text{CH} : \text{CH}_2, R_3 = \text{H}$
 VIII: $R_1 = R_2 = \text{CH}_3, R_3 = \text{OCH}_3$
 IX: $R_1 = \text{OCH}_3, R_2 = \text{CH}_3, R_3 = \text{H}$
 X: $R_1 = R_3 = \text{H}, R_2 = \text{OCH}_3$
 XI: $R_1 = \text{Cl}, R_2 = \text{CH}_3, R_3 = \text{H}$

	A	B
	93	70
	56	65
	73	58
	Spur	20
	35	60
	6	50
	—	35
	—	56

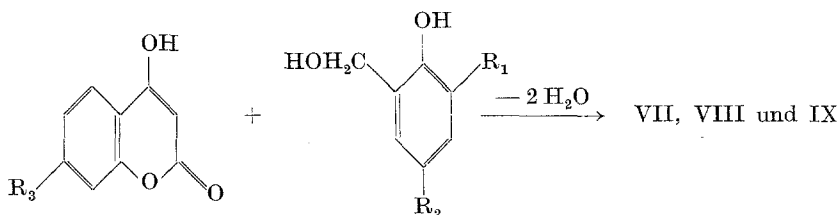
¹ E. Ziegler und U. Roßmann, Mh. Chem. 88, 25 (1957).

benzyl)-4-hydroxy-cumarin I und POCl_3 beschrieben worden. In der Literatur^{2, 3} finden sich einige Angaben über die Darstellung ähnlich gebauter Benzpyrano-cumarine.

Als weitere Beispiele für diese Kondensationsreaktion können die Benzyl-hydroxycumarine II und III angeführt werden. Kein Ringschluß gelingt am 3-(2'-Hydroxy-3',5'-dimethylbenzyl)-4-hydroxy-5,7-dimethoxycumarin. Dagegen entsteht, wenn auch nicht glatt, aus 3-(2'-Hydroxy-3',5'-dimethylbenzyl)-4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrocumarin XII in Nitrobenzol bei 200—210° das Benzpyrano-tetrahydrocumarin XIII.



Benzpyrano-cumarine vermag man mitunter auch in einem Reaktionsgang aus den Grundstoffen (4-Hydroxy-cumarin und o-hydroxylierter Benzylalkohol) durch Einwirkung von HCl-Gas und nachfolgendem Ringschluß mittels POCl_3 zu erhalten.



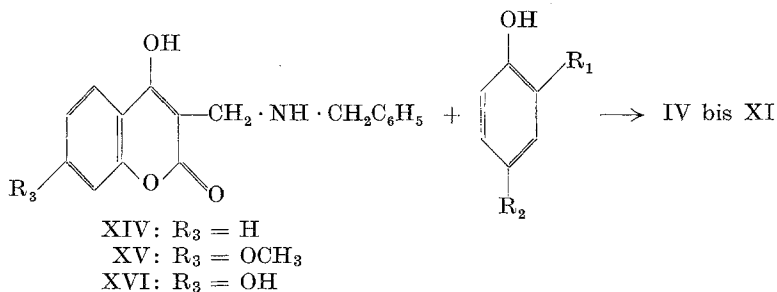
Eine weitere Möglichkeit, zu Produkten vom Typ IV bis XI zu gelangen, besteht im Verschmelzen von *Mannich*-Basen des 4-Hydroxycumarins mit Phenolen bei 180°. Von den verschiedenen Basen, die nach der Vorschrift von *Robertson* und *Link*⁴ leicht erhältlich sind, erwies sich vor allem das 3-Benzylaminomethylen-4-hydroxycumarin XIV zur Kon-

² M. Ikawa, M. A. Stahmann und K. P. Link, J. Amer. Chem. Soc. **66**, 902 (1944); **72**, 5193 (1950); **74**, 1885 (1952).

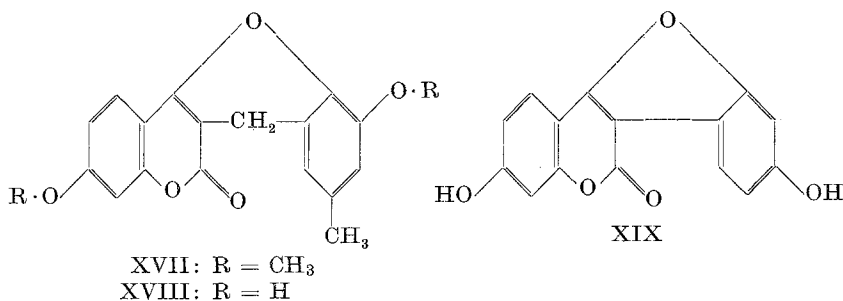
³ G. W. Stoll, „Über Ringschlußreaktionen von subst. 4-Hydroxycumarinen“, Internat. Kongreß für reine und angewandte Chemie, Zürich 1955, Referateband Nr. 563.

⁴ K. P. Link, J. Amer. Soc. **75**, 1883 (1953).

densation gut brauchbar. Mit diesem (Verfahren B) gelingt es, Derivate herzustellen, die nach den bisher angeführten Methoden z. T. nicht bzw. nur in mäßiger Ausbeute erhalten werden konnten.



Von einigem Interesse schien uns das 6'-Methyl-8'-hydroxy-benzopyrano-(2',3':4,3)-7-hydroxy-cumarin⁵ XVIII zu sein, das über die Dimethoxyverbindung XVII aus 3-Benzylaminomethylen-4-hydroxy-7-methoxycumarin XV und Kreosol aufgebaut werden kann. Es ist dem Coumestrol XIX, einer östrogen wirksamen Substanz, die von *E. M. Bickoff* und Mitarbeitern⁶ aus verschiedenen Kleearten gewonnen worden ist, konstitutionell nahe verwandt.



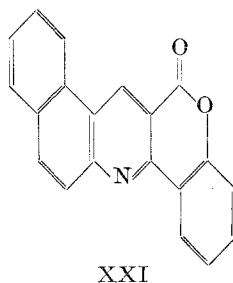
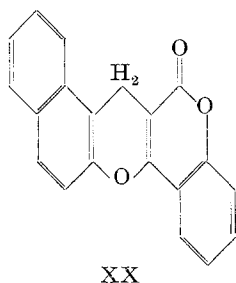
Von den *Mannich*-Basen des 4-Hydroxycumarins ist lediglich XVI in analysenreiner Form erhalten worden. Beim Behandeln mit verd. HCl reagieren diese zu den entsprechenden 3,3'-Methylen-bis-(4-hydroxycumarinen), wie papierchromatographisch und durch Herstellung von Vergleichspräparaten (s. experiment. Teil) festgestellt werden konnte.

Das Verfahren B ist auch auf das β -Naphthol (reagiert zu XX) und β -Naphthylamin (zu XXI) anwendbar, während die entsprechenden α -Derivate keine definierten Produkte geben.

⁵ Diese Substanz zeigt nicht die erwartete Wirkung, wie in der pharmakologischen Abteilung der Firma I. R. Geigy A. G., Basel, festgestellt worden ist.

⁶ *E. M. Bickoff, A. N. Booth, R. C. Lyman, A. L. Livingston, C. R. Thompson* und *F. DeEds*, Science [U. S. A.] **126**, 969 (1957).

Das Benzpyrano-cumarin IV kann im Prinzip auch durch Verschmelzen von 2-(N-Benzylamino-methylen)-4,6-dimethylphenol mit 4-Hydroxycumarin erhalten werden (Verfahren C). Bedeutung besitzt dieses Verfahren nicht, da die Ausbeuten sehr gering sind.



Von den meisten der angeführten Benzpyrano-cumarine sind die UV-Absorptionsspektren untersucht worden. Die Verbindungen zeigen, in Alkohol gelöst, Hauptmaxima bei 33000 und 48000 ν' (cm^{-1}) und ein Zwischenmaximum bei 38000 ν' . Beim Tetrahydro-Derivat XIII liegen die Maxima bei 35000 und 48000 ν' .

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

Experimenteller Teil

1. 6',8'-Dimethyl-benzpyrano-(2',3' : 4,3)-cumarin¹ IV.

a) 10 g Benzylaminomethylen-4-hydroxycumarin XIV werden mit 10 g 2,4-Xylenol 30 Min. auf 180° erhitzt, das Reaktionsgut mit verd. heißer NaOH behandelt und der Rückstand aus Butanol kristallisiert. Die weitere Reinigung erfolgt am besten aus Eisessig, Tetrachloräthan oder Benzol. Nadeln vom Schmp. 210°. Ausb. 7 g (70% d. Th.).

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_3$. Ber. C 77,69, H 5,07. Gef. C 77,64, H 5,00.

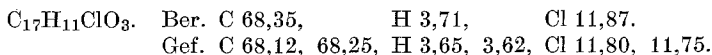
Analoge Ansätze mit Äthylaminomethylen-, Dimethylaminomethylen- bzw. Piperidinomethylen-4-hydroxycumarin geben ebenfalls IV (5, 12 bzw. 20% d. Th.).

b) 1 g 2-Benzylaminomethylen-4,6-dimethylphenol und 0,8 g 4-Hydroxycumarin werden 1 Stde. auf 180° erhitzt und das Rohprodukt dann der Dampfdestillation unterworfen. Nach Anreiben mit Alkohol verbleiben Nadeln vom Schmp. 210°. Ausb. ca. 5% d. Th.

2. 6'-Chlor-8'-methyl-benzpyrano-(2',3' : 4,3)-cumarin V

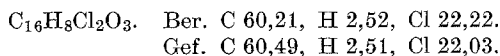
a) 1 g 3-(2'-Hydroxy-3'-methyl-5'-chlorbenzyl)-4-hydroxycumarin¹ II wird in 25 ml Tetrachloräthan gelöst, 1 ml POCl_3 zugefügt und dieses Gemisch 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Aus der erkalteten Lösung scheiden sich 0,53 g (56% d. Th.) Kristalle ab. Aus Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 215°.

b) 1 g der Base XIV wird mit 1 g 2-Methyl-4-chlorphenol 30 Min. auf 180° erhitzt und der nach der Dampfdestillation verbleibende harzartige Rückstand mit verd. heißer Lauge behandelt. Aus Eisessig Nadeln vom Schmp. 215°. Ausb. 0,7 g (65% d. Th.).



3. 6',8'-Dichlor-benzopyrano-(2',3' : 4,3)-cumarin VI

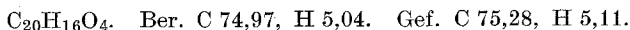
a) 1 g 3-(2'-Hydroxy-3',5'-dichlor-benzyl)-4-hydroxycumarin¹ III wird in 3 ml POCl₃ 40 Min. zum Sieden erhitzt. Nach Zersetzen mit Eis und Behandeln mit verd. Lauge wird der Rückstand aus Eisessig kristallisiert. Nadeln vom Schmp. 228°. Ausb. 0,7 g (73% d. Th.).



b) 1 g Mannich-Base XIV und 1 g 2,4-Dichlorphenol werden 30 Min. auf 180° erhitzt und die Schmelze, wie üblich, aufgearbeitet. Ausb. 0,65 g (58% d. Th.).

4. 6'-Allyl-8'-methoxy-benzopyrano-(2',3' : 4,3)-cumarin VII

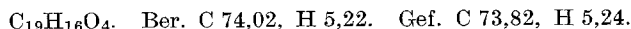
a) 1 g Base XIV wird mit 1 g Eugenol 30 Min. auf 180° erhitzt und nach Aufarbeitung der Schmelze der Rückstand aus Äthanol kristallisiert (VII). Nadeln vom Schmp. 192—194°. Ausb. 0,23 g (20% d. Th.).



b) 2 g Eugenotinalkohol werden in 25 ml Tetrachloräthan gelöst, 2 g 4-Hydroxycumarin zugefügt und bei 50° HCl-Gas eingeleitet. Nach 1 Stde. steigert man die Temp. auf 100°, schließlich auf 140°. Nach Vertreiben des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Äthanol angerieben. Es verbleibt eine geringe Menge an VII.

5. 6',8'-Dimethyl-benzopyrano-(2',3' : 4,3)-7-methoxycumarin VIII

a) 2 g 2-Hydroxy-3,5-dimethylbenzylalkohol werden in 25 ml Tetrachloräthan gelöst, durch 30 Min. bei 50° HCl eingeleitet, dann 2,3 g 7-Methoxy-4-hydroxycumarin zugefügt und anschließend 1 Stde. unter Steigen der Temperatur bis zur Siedehitze weiterhin HCl eingeleitet. Dann werden noch 2 ml POCl₃ zugegeben und noch 1 Stde. erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels durch H₂O-Dampf und Behandeln des Rohproduktes mit verd. Alkali wird der Rückstand aus Butanol kristallisiert. Nadeln vom Schmp. 246°. Ausb. 0,7 g (35% d. Th.).



b) Aus 1 g Mannich-Base XIV und 1,4 g 2,4-Xylenol bilden sich nach 30 Min. bei 180° 0,6 g (60% d. Th.) an VIII.

6. 2-Hydroxy-3-methoxy-5-methylbenzylalkohol

4 g 2-Methoxy-4-methylphenol werden in 12 ml 10proz. NaOH gelöst und mit 2,5 ml Formaldehyd durch 24 Stdn. bei 50° kondensiert. Man neutralisiert mit Essigsäure, schüttelt das abgetrennte Öl mit Bicarbonat und unterwirft es dann einer Vakuum-Wasserdampfdestillation. Der nun kristalline

Kreosolalkohol wird in Äther gelöst, tief gekühlt und durch Zugabe von Petroläther in feinen Nadeln erhalten. Schmp. 53°, Ausb. 1 g (23% d. Th.).

$C_9H_{12}O_3$. Ber. C 64,27, H 7,19. Gef. C 64,58, H 7,11.

7. *6'-Methyl-8'-methoxy-benzpyrano-(2',3' : 4,3)-cumarin IX*

a) 1 g Mannich-Base XIV und 1 g Kreosol werden 30 Min. auf 180° erhitzt und nach der üblichen Aufarbeitungsmethode 0,5 g (50% d. Th.) an IX erhalten. Aus Butanol Nadeln vom Schmp. 220°.

$C_{18}H_{14}O_4$. Ber. C 73,46, H 4,80. Gef. C 73,50, H 4,94.

b) Aus 1 g 2-Hydroxy-3-methoxy-5-methylbenzylalkohol und 2 g 4-Hydroxycumarin in 25 ml Tetrachloräthan entstehen in Gegenwart von HCl und $POCl_3$ nur 0,1 g (6% d. Th.) an IX. Die Aufarbeitung des Reaktionsgutes wird, wie unter 5. a) beschrieben, vorgenommen.

8. *6'-Methoxy-benzpyrano-(2',3' : 4,3)-cumarin X*

2,5 g Hydrochinon-monomethyläther und 1 g der Base XIV geben nach 30 Min. bei 180° 0,35 g (35% d. Th.) an X. Farblose Nadeln vom Schmp. 188°.

$C_{17}H_{12}O_4$. Ber. C 72,85, H 4,31. Gef. C 72,58, H 4,40.

9. *6'-Methyl-8'-chlor-benzpyrano-(2',3' : 4,3)-cumarin XI*

Analog kann XI aus der Mannich-Base XIV (1 g) und 2-Chlor-4-methylphenol (1 g) aufgebaut werden. Aus Eisessig oder Butanol Nadeln vom Schmp. 219°. Ausb. 0,6 g (56% d. Th.).

$C_{17}H_{11}ClO_3$. Ber. C 68,35, H 3,71, Cl 11,87.
Gef. C 68,31, H 3,46, Cl 11,81.

10. *5,7-Dimethoxy-4-hydroxy-cumarin⁷*

Das durch Kondensation von Phloroglucin mit Cyanessigsäure erhaltene Ketimin wird nach A. Sonn⁸ mit Dimethylsulfat methyliert. Dieses Dimethoxyketimin (1 g) wird durch Erhitzen (2 Stdn.) mit 20proz. Schwefelsäure verseift. Aus verd. Äthanol Nadeln vom Schmp. 182°. Ausb. 0,5 g (50% d. Th.).

$C_{11}H_{10}O_5$. Ber. C 59,46, H 4,53. Gef. C 59,25, H 4,54.

Diese Verbindung ist identisch mit einer von J. Boyd, A. Robertson und W. B. Whalley⁷ auf anderem Wege erhaltenen.

11. *3-(2'-Hydroxy-3',5'-dimethylbenzyl)-4-hydroxy-5,7-dimethoxy-cumarin*

2 g 2-Hydroxy-3,5-dimethylbenzylalkohol werden in 25 ml Tetrachloräthan gelöst und durch 30 Min. bei 50° HCl eingeleitet. Dann werden 2,3 g 5,7-Dimethoxy-4-hydroxycumarin zugefügt und die Temperatur unter weiterem Einleiten von HCl allmählich auf 130° erhöht. Dabei fällt ein kristalliner Niederschlag an. Aus Alkohol Prismen vom Schmp. 225°. Ausb. 1,5 g (40% d. Th.).

$C_{20}H_{20}O_6$. Ber. C 67,40, H 5,65. Gef. C 67,67, H 5,71.

⁷ J. Boyd, A. Robertson und W. B. Whalley, J. Chem. Soc. [London] 1948, 174.

⁸ A. Sonn, Ber. dtsch. chem. Ges. 50, 1301 (1917).

12. *3-(2'-Hydroxy-3',5'-dimethylbenzyl)-4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-cumarin XII*

1,3 g 4-Hydroxy-tetrahydrocumarin und 1 g 2-Hydroxy-3,5-dimethylbenzylalkohol werden in 20 ml Tetrachloräthan gelöst, vorerst 1 Stde. bei 50° HCl eingeleitet und dann ½ Stde. bis zum Sieden erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird aus Butanol kristallisiert. Nadeln vom Schmp. 236°; Ausb. 0,4 g (38% d. Th.).

$C_{18}H_{20}O_4$. Ber. C 72,00, H 6,71. Gef. C 72,18, H 6,73.

13. *6',8'-Dimethyl-benzpyrano-(2',3' : 4,3)-5,6,7,8-tetrahydrocumarin XIII*

1 g XII wird in 2,0 ml Nitrobenzol durch 20 Min. auf 200—210° erhitzt, das Nitrobenzol mit H₂O-Dampf entfernt und der Rückstand mit verd. Lauge behandelt. Aus Butanol Nadeln vom Schmp. 182°. Ausb. 0,25 g (23% d. Th.).

$C_{18}H_{18}O_3$. Ber. C 76,57, H 6,43. Gef. C 76,24, H 6,51.

14. *3-Benzylaminomethylen-4,7-dihydroxycumarin XVI*

Benzylamin wird in Äthanol gelöst, Formaldehyd und anschließend 4,7-Dihydroxycumarin unter Rühren zugegeben. Nach einigen Min. kristallisiert die Base aus, die mit wenig gekühltem Äthanol gewaschen wird. Ihre weitere Reinigung gelingt auf Grund der Zersetzlichkeit nicht.

$C_{17}H_{15}NO_4$. Ber. C 68,89, H 4,77, N 4,70.

Gef. C 68,76, H 5,19, N 4,70.

15. *6'-Methyl-8'-methoxy-benzpyrano-(2',3' : 4,3)-7-methoxycumarin XVII*

1 g Mannich-Basé XV wird mit 1 g Kreosol 30 Min. auf 180° erhitzt und dann, wie üblich, aufgearbeitet. Aus Butanol Nadeln vom Schmp. 221°. Ausb. 0,4 g (41% d. Th.).

$C_{19}H_{16}O_5$. Ber. C 70,36, H 4,97. Gef. C 70,18, H 5,05.

16. *6'-Methyl-8'-hydroxy-benzpyrano-(2',3' : 4,3)-7-hydroxycumarin XVIII*

1 g der Dimethoxyverbindung XVII wird in 20 ml Benzol gelöst, 2 g AlCl₃ zugefügt, 2 Stdn. auf 100° erhitzt und dann der H₂O-Dampfdestillation unterworfen. Man wäscht den Rückstand mit Äthanol und fällt aus NaOH—HCl um. Aus Äthanol Nadeln vom Schmp. 315°. Ausb. 0,4 g (43% d. Th.).

$C_{17}H_{12}O_5$. Ber. C 68,92, H 4,08. Gef. C 68,92, H 4,30.

Geringer ist die Ausbeute (10% d. Th.), wenn XVII in Eisessig mit HJ gekocht wird.

17. *Methylen-bis-(4,7-dihydroxycumarin)*

1 g 4,7-Dihydroxycumarin wird in 25 ml Äthanol gelöst, 0,5 ml Formaldehyd zugegeben und die Lösung kurz erhitzt. Ausb. quantitativ. Aus Tetrachloräthan Nadeln vom Schmp. 294°.

$C_{19}H_{12}O_8$. Ber. C 61,96, H 3,28. Gef. C 61,98, H 3,32.

Diese Verbindung wird auch durch Ansäuern der alkohol. Lösung der entsprechenden Mannich-Basé erhalten.

18. *Methylen-bis-(6,7-dimethyl-4-hydroxycumarin)*

Analog entsteht aus 6,7-Dimethyl-4-hydroxycumarin und CH_2O die Methylen-Bisverbindung. Aus Nitrobenzol Nadeln vom Schmp. 294—296°. Ausb. 72% d. Th.

$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_6$. Ber. C 70,40, H 5,14. Gef. C 69,98, H 5,00.

19. *Methylen-bis-(5,7-dimethoxy-4-hydroxycumarin)*

Nadeln aus Tetrachloräthan vom Schmp. 263—265°. Ausb. 78% d. Th.

$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_{10}$. Ber. C 60,52, H 4,42. Gef. C 60,62, H 4,68.

20. *Methylen-bis-(7-methoxy-4-hydroxycumarin)*

Farblose Nadeln vom Schmp. 283°. Ausb. quantitativ.

$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}_8$. Ber. C 63,64, H 4,07. Gef. C 63,39, H 4,12.

21. *Naphthopyrano-(2',3' : 4,3)-cumarin XX*

2 g *Mannich*-Base XIV und 2 g β -Naphthol werden 30 Min. lang auf 180° erhitzt. Das Reaktionsprodukt reibt man mit Äthanol an und behandelt es dann mit verd. Lauge. Aus Eisessig Nadeln vom Schmp. 249°. Ausb. 1,2 g (55% d. Th.).

$\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{O}_3$. Ber. C 79,99, H 4,03. Gef. C 80,18, H 4,07.

22. *Naphthopyridin-(2',3' : 4,3)-cumarin XXI*

Analog bildet sich XXI aus 1 g *Mannich*-Base XIV und 1 g β -Naphthylamin. Farblose Nadeln aus Pyridin vom Schmp. 284°. Ausb. 0,3 g (28% d. Th.). Im Prinzip könnte es sich bei XXI auch um die *Dihydro*-Stufe handeln.

$\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{NO}_2$. Ber. C 80,80, H 3,73, N 4,71.
Gef. C 80,67, H 3,76, N 4,77.