

Synthese von 1-Hydroxy-2-naphthoesäuren aus Isocumarinen

Von

M. Pailer und O. Vostrowsky

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 15. Januar 1971)

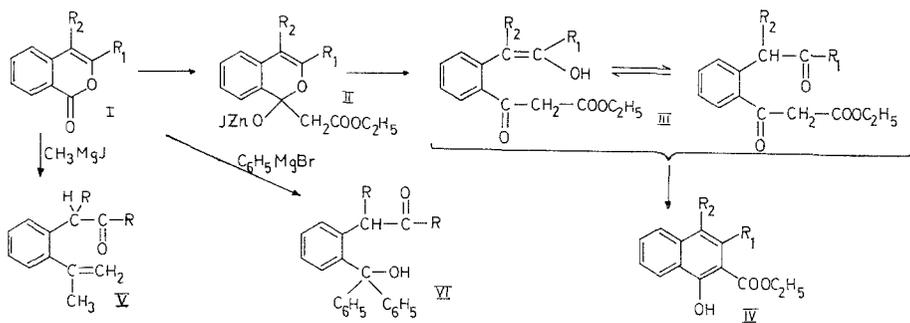
Synthesis of 1-Hydroxy-2-naphthoic Acids from Isocoumarins

On treating isocoumarins with ethyl iodoacetate and zinc, the corresponding 1-hydroxy-2-naphthoates are obtained. Under the same reaction conditions, coumarins yield chromenylidene acetates.

Durch Umsetzung von Isocumarinen mit Jodessigester und Zink erhält man die analog substituierten 1-Hydroxy-2-naphthoesäureester. Unter denselben Reaktionsbedingungen liefern Coumarine Chromenylidenessigester.

Im Zusammenhang mit anderen Untersuchungen benötigten wir verschiedene, vor allem in 3- und 4-Stellung substituierte 1-Hydroxy-2-naphthoesäuren. Zur Darstellung solcher Verbindungen haben wir einen neuen Syntheseweg gefunden und an einigen Beispielen studiert.

Bei der Umsetzung von Isocumarinen mit Jodessigester und Zink erhielten wir direkt die entsprechenden 1-Hydroxy-2-naphthoesäureester. Die Bildung dieser Verbindungen läßt sich am besten durch die nachfolgend skizzierte Reaktionsfolge (I—IV) erklären.



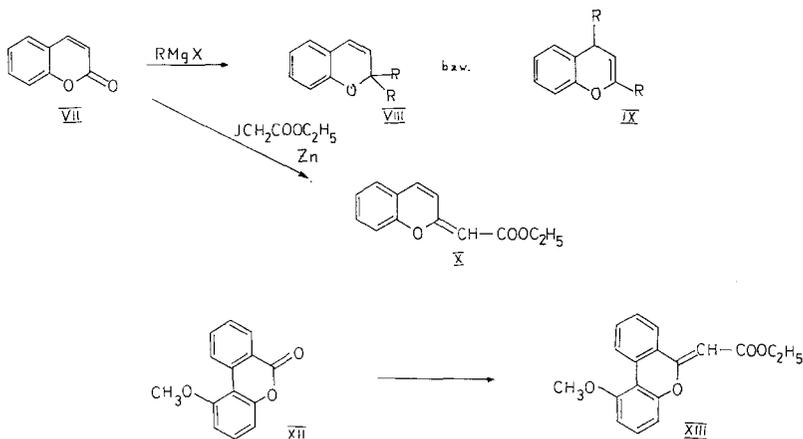
Entsprechend der üblichen Formulierung solcher Reaktionen ist II als erste Stufe der Umsetzung des Isocumarins mit der Zinkverbindung

des Jodessigesters anzunehmen. Die nachfolgende Aufspaltung des Halb-acetalringes zu III erscheint auf Grund der Ergebnisse, die man bei der Umsetzung mit C_6H_5MgBr und CH_3MgJ ¹ erhalten hat, ebenfalls sehr wahrscheinlich. In unserem Fall spaltet die Verbindung III Wasser ab und geht in das Naphthalinderivat IV über, während bei der Umsetzung von Isocumarin mit $RMgX$ Verbindung V bzw. VI entsteht, bei der ein analoger Ringschluß nicht möglich ist.

Isocumarin und folgende Isocumarinderivate wurden durch Umsetzung mit $JZnCH_2COOC_2H_5$ in die entsprechend substituierten 1-Hydroxy-2-naphthoesäureester übergeführt.

Isocumarinderivat	Produkt, Ausbeute
I a: $R_1 = H, R_2 = H$	IV a: 30%
I b: $R_1 = CH_3, R_2 = H$	IV b: 20%
I c: $R_1 = COOCH_3, R_2 = H$	IV c: 29%
I d: $R_1 = CH_3, R_2 = COCH_3$	IV d: 26%

Die Ausbeuten lagen zwischen 20 und 30% und konnten durch Erhöhung der Reaktionstemperatur, Verlängerung der Reaktionsdauer und Vergrößerung des Überschusses an $JCH_2COOC_2H_5$ und Zn nicht erhöht werden. Das nicht umgesetzte Ausgangsprodukt konnte zurückgewonnen werden. Interessant erscheint besonders die Reaktion von I d zu IV d, bei der die Acetylgruppe am C-4 erhalten bleibt.



Vergleichend wurde auch das Verhalten von Cumarin (VII) bei der Reaktion mit $JZnCH_2COOC_2H_5$ untersucht. Während bei der Um-

¹ C. F. Allen und J. W. Gates, Jr., J. Amer. Chem. Soc. 65, 1230 (1943).

setzung von VII mit RMgX^2 die substituierten Chromene VIII und IX entstehen, erhielten wir mit $\text{JZnCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ den 2*H*-Chromenyliden-2-essigsäureäthylester (X). Ähnlich verhielt sich auch die Verbindung XII, die, wenn auch nur in geringer Ausbeute, den 1-Methoxy-6*H*-dibenzo[*b,d*]pyranyliden-6-essigsäureäthylester (XIII) lieferte.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden am *Kofler*-Heiztisch (Thermometerablesung) bestimmt und sind unkorrigiert. Die Infrarotspektren wurden mit einem Perkin-Elmer Infracord 237, die Massenspektren mit einem Varian-Mat CH 7 und die Kernresonanzspektren mit einem 60 MHz Varian-A 60 Gerät (Angaben in ppm gegen Tetramethylsilan) aufgenommen.

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Die Reaktionen wurden in absol. Benzol durchgeführt, das molare Mengenverhältnis betrug Lacton : JCH_2COOR : Zn = 1 : 2 : 2.

Eine Lösung von 0.5 bis 1 g Lacton mit der ber. Menge Zn und Jodessigester und einer Spur Cu in 50 ml absol. Benzol wurden unter Rühren 2 bis 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Danach ließ man auf Raumtemp. abkühlen und versetzte mit ungefähr der gleichen Menge 10proz. oder (bei den Cumaringen) 25proz. H_2SO_4 . Die zweiphasige Suspension wurde ausgeäthert, die Ätherphase zweimal mit Wasser und einmal mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen des Äthers mit Na_2SO_4 wurde im Vak. eingedampft und die Reaktionsprodukte durch Säulenchromatographie [etwa 100 g Kieselgel 0.05—0.2 (Merek) pro Gramm Substanz] oder präparative Dünnschichtchromatographie (Kieselgel PF₂₅₄, Merek) getrennt und im Kugelrohr vakuumdestilliert. Die R_f -Werte beziehen sich auf Kieselgel HF (Merek), Schichtdicke 0.25 mm. Das Sichtbarmachen der Substanzen erfolgte mittels UV.

Spezieller Teil

1-Hydroxy-2-naphthoesäureäthylester (IV a)³

Reaktionsdauer 2 Stdn.; nach Säulenchromatographie mit Benzol als Laufmittel wurde im Kugelrohr destilliert (Luftbadtemp. 110°/0.005 Torr). Ausb. 30%, Schmp. 48—49.5° (aus Äthanol) (Lit.³ 49°).

IR: CCl_4 , breite OH bei 3000 cm^{-1} , C=O 1660 cm^{-1} (H-Brücke).

NMR: CCl_4 , Äthylester 1.1 (Triplet) und 4.43 ppm (Quartett), Aromat 7—8 ppm (5*H*), 8.55 ppm (1*H*), phenol. H 12.0 ppm, H—D-Austausch.

MS: $MG = 216$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3$ (216). Ber. C 72.25, H 5.56. Gef. C 72.0, H 5.61.

Das Dünnschichtchromatogramm des Reaktionsgemisches (Benzol) zeigte neben IV a ($R_f = 0.55$) noch Ausgangssubstanz (I a), die durch Mischung, übereinstimmendes IR und R_f -Wert (0.15) identifiziert wurde. Die

² L. I. Smith und P. M. Ruoff, J. Amer. Chem. Soc. **62**, 145 (1940).

³ R. Schmitt und E. Burkhard, Ber. dtsh. chem. Ges. **20**, 2700 (1887).

quantit. Bestimmung von I a ergab 48%. IV a wurde in üblicher Weise mit Pyridin/ Ac_2O acetyliert.

O-Acetylderivat: Schmp. 57—58° (aus Äthanol).

1-Hydroxy-3-methyl-2-naphthoesäureäthylester (IV b)

2 Stdn. Reaktionsdauer, präparative DC-Trennung (Benzol); Kugelrohrdestillation (Luftbadtemp. 120°/0.001 Torr). Ausb. 20%, Schmp. 56—59° (aus verd. Äthanol).

IR: CCl_4 , breite OH bei 3000 cm^{-1} , C=O 1655 cm^{-1} .

NMR: CCl_4 , Äthylester, — CH_3 2.6 ppm (Singlett), Aromat 6.9—8.5 ppm, Phenol 12.61 ppm, H—D-Austausch.

MS: $MG = 230, 184 (M-46)$.

$C_{14}H_{14}O_3$ (230). Ber. C 73.1, H 6.09. Gef. C 73.26, H 6.27.

Das Dünnschichtchromatogramm des Reaktionsgemisches zeigte neben IV b ($R_f = 0.6$) noch Ausgangsmaterial (I b) ($R_f = 0.4$).

1-Hydroxy-3-carbomethoxy-2-naphthoesäureäthylester (IV c)

2 Stdn. unter Rückfluß gekocht; Säulenchromatographie mit 200facher Menge Kieselgel, langsamer Durchfluß des Laufmittels (Benzol). Kugelrohrdestillation (Badtemp. 140°/0.001 Torr). Nadeln aus hochsied. Petroläther, Schmp. 87—90°. Ausb. 29%.

NMR: CCl_4 , — OCH_2CH_3 1.3 (Triplett) und 4.4 ppm (Quartett), — OCH_3 3.85 ppm (Singlett), Aromat 7.2—8.5 ppm, Phenol-H 11.95 ppm, H—D-Austausch.

MS: $MG = 274, 228 (M-46), 201 (M-73)$.

$C_{15}H_{14}O_5$ (274). Ber. C 65.75, H 5.12. Gef. C 65.76, H 5.25.

Dünnschichtchromatogramm: IV c: $R_f = 0.1$ (Benzol); 0.55 (Benzol : Aceton = 15 : 1). I c: $R_f = 0.05$ (Benzol); 0.45 (Benzol : Aceton = 15 : 1).

1-Hydroxy-3-methyl-4-acetyl-2-naphthoesäureäthylester (IV d)

Säulenchromatographie ($CHCl_3$), präparative DC (Benzol). Ausb. 26%, Schmp. 100—102° (aus Benzol/Petroläther).

IR: CCl_4 , OH 3000 cm^{-1} , C=O 1650 cm^{-1} , C=O 1710 cm^{-1} .

NMR: CCl_4 , Äthylester, — $COCH_3$ 2.45 ppm (Singlett), aromat. H 7.45 (3H) und 8.4 ppm (1H), phenol. H 12.5 ppm, H—D-Austausch.

MS: $MG = 272, 226 (M-46), 211, 127$.

$C_{16}H_{16}O_4$ (272). Ber. C 70.6, H 5.89. Gef. C 70.89, H 6.01.

Neben IV d ($R_f = 0.5$) ließ sich dünnschichtchromatographisch der desacetylierte Naphthoesäureester IV b ($R_f = 0.6$), die Ausgangsverbindung I d ($R_f = 0.2$) und deren desacetylierte Form I b ($R_f = 0.4$) nachweisen. Die Abtrennung von IV b ergab eine Menge von 2.5%. O-Acetylverbindung von IV d (Pyridin/ Ac_2O):

DC: $R_f = 0.1$ (Benzol); 0.3 ($CHCl_3$).

IR: CCl_4 , C=O: 1710, 1730, 1770 cm^{-1} .

NMR: CCl_4 , 3 Singletts (CH_3COO , CH_3CO , CH_3) 2.28, 2.35, 2.49 ppm.

2H-Chromenyliden-2-essigsäureäthylester (X)

Nach Beendigung der Reaktion (2.5 Stdn.) wurde mit 25proz. H_2SO_4 zersetzt, mit Äther ausgeschüttelt; der Äther gewaschen, getrocknet und abgedampft. Nach Vertreiben des überschüss. Jodessigesters im Vak. wurde im Kugelrohr (Luftbad $140^\circ/0.001$ Torr) destilliert. Trennung mit präparativer *DC* (Kieselgel G, Merck); vom Start ein breites Band Ausgangs-Verbindung (VII), dann eine gelbe, UV-löschende Zone von X.

95% Ausgangsmaterial VII konnten zurückgewonnen werden. Die gelbe Verbindung wurde nochmals dünn-schichtchromatographiert und im Kugelrohr destilliert (Luftbadtemp. $110^\circ/0.001$ Torr). Schmp. $77-79^\circ$ (Benzol/Petroläther), Ausb. 3%.

IR: CCl_4 , C=O 1695, C=C 1640 cm^{-1} .

NMR: CCl_4 , $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 1.25 und 4.15 ppm, C=CH—CO 5.3 ppm (Singlett), Heteroring-H: *AB*-System, 7.9 ppm, zweites H im Aromatenbereich ($J = 9.5$ cps), aromatische H 6.75—7.35 ppm.

MS: $MG = 216, 171 (M-45), 143 (M-73); MG$ (ber.): 216.

Chroman-2-essigsäureäthylester (XI)

Zur weiteren Charakterisierung wurde X mit H_2 und Pd/Tierkohle mikrohydriert, die für 2 Doppelbindungen berechnete Menge H_2 wurde verbraucht. Kugelrohrdestillation (Luftbadtemp. $120^\circ/0.1$ Torr), farbloses Öl.

NMR: CCl_4 , Äthylester, Multipletts bei 4.3 ppm (1 tert. H), 2.75 (2 $-\text{CH}_2-$) und 2 ppm (1 $-\text{CH}_2-$), 4 aromatische Protonen 6.4—7 ppm.

MS: $MG = 220$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (220). Ber. C 70.8, H 7.24. Gef. C 70.65, H 7.29.

1-Methoxy-6H-dibenzo[b,d]pyranyliden-6-essigsäureäthylester (XIII)

Nach 4 Stdn. Reaktionszeit aufgearbeitet, Rohprodukt im Kugelrohr destilliert (Luftbadtemp. bis $220^\circ/0.005$ Torr). Präparativ-dünn-schichtchromatographische Vortrennung in Benzol: Essigester = 15 : 1; hierauf präparative *DC* in Benzol: Cyclohexan = 2 : 1, schließlich Reindarstellung durch *DC* mit Benzol: Essigester = 20 : 1.

Gelbliche Substanz, Kugelrohrdestillation (Luftbadtemp. $180^\circ/0.001$ Torr), Schmp. $130-132^\circ$ (Petroläther/Benzol), Ausb. 3%.

IR: CHCl_3 , C=O 1700 cm^{-1} , OCH_3 2830 cm^{-1} , C=C 1630 cm^{-1} .

NMR: CDCl_3 , Äthylester, $-\text{OCH}_3$ 3.8 ppm (Singlett), Olefin-H 5.8 ppm (Singlett), Aromaten-H 6.5—7.85 ppm.

MS: $MG = 296, 250 (M-46), 235, 223 (M-73), 152$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (296). Ber. C 73.1, H 5.40. Gef. C 73.39, H 6.7.

$R_f = 0.35$ (Benzol: Essigester = 15 : 1), löscht UV, $R_f = 0.45$ (Benzol: Aceton = 15 : 1), $R_f = 0.2$ in CH_2Cl_2 , $R_f = 0.13$ in Benzol. Der R_f -Wert der Ausgangs-Verbindung, 1-Methoxy-6H-dibenzo[b,d]pyron (XII), betrug 0.22 (in Benzol).