

**Naturstoffchemie. 108. Mitt. [1]:  
Synthese des 7,7'-Oxy-dicumarins,  
dem möglichen Präkursor vom Lasioerin und Gnidicumarin**

**Kurze Mitteilung**

**Johannes Reisch\* und Bernd H. W. Rosenthal [2]**

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Münster, D-4400 Münster,  
Bundesrepublik Deutschland

(Eingegangen 13. März 1987. Angenommen 31. März 1987)

*Natural Product Chemistry, Part 108. Synthesis of 7,7'-Oxy-dicoumarin,  
the Potential Precursor of Lasioerin and Gnidicoumarin  
(Short Communication)*

The synthesis of 7,7'-oxy-dicoumarin from 7-hydroxycoumarin and 7-bromocoumarin via *Ullmann* synthesis is described. In contrast to the literature, from the reaction of *m*-bromophenol with 2-hydroxy succinic acid, 7-bromocoumarin as well as 5-bromocoumarin were obtained.

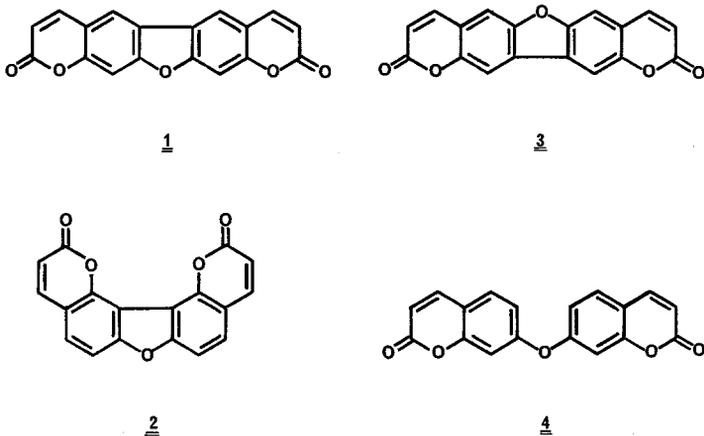
(*Keywords: 7,7'-Oxy-dicoumarin; Ullmann-synthesis; 7- and 5-Bromocoumarin*)

Unter den in der Flora weitverbreiteten und in großer Zahl vorkommenden Cumarinen finden sich nur ein Dutzend Verbindungen, bei denen zwei (oder drei) Cumarin-Gerüste über eine Etherbrücke oder einen beidseitig kondensierten Furanring miteinander verbunden sind.

Am häufigsten wurden derartige Naturstoffe bisher in *Thymelaeaceen* angetroffen [3], aber auch aus Spezies der Gattung *Ruta* (*Rutaceae*) sind einige von ihnen isoliert worden [4—6]. Allen gemeinsam ist ihr Aufbau aus einem Molekül Umbelliferon sowie einem (oder zwei) weiteren einfachen Cumarinen. Zu dieser Gruppe gehören u. a. die Isomere Lasioerin (**1**) [7] und Gnidicumarin (**2**) [8]. Für das Lasioerin wurden auf Grund spektroskopischer Daten die Strukturen **1** und **3** zur Diskussion gestellt, doch der Struktur **1** aus biogenetischen Gründen der Vorzug gegeben [7]. Die Gegensynthese des Lasioerins (**1**) und damit sein endgültiger Strukturbeweis stehen noch aus, offenbar sind Dicumarinylether synthetisch nur schwer zugänglich (vgl. [9, 10]).

Die vorliegende Studie befaßt sich mit der Synthese des 7,7'-Oxy-dicumarins (**4**). Ein Vergleich der Struktur **4** mit denen der Isomere

Lasioerin (**1**) und Gnidicumarin (**2**) sowie mit der des Lasiocaphalins legt nahe, daß **4** der Präkursor von **1** und **2** ist [11]. Dies soll mit Hilfe der HPLC-Profile von Extrakten aus Thymelaeaceen-Arten überprüft werden.



Ein wichtiger Zugang zu Diarylethern ist die *Ullmann*-Synthese [12]. Derzufolge sollte **4** aus 7-Hydroxycumarin und 7-Bromcumarin (**5**) darstellbar sein. Über die Synthese von **5** wurde zweimal berichtet, jeweils durch Umsetzung von *m*-Bromphenol mit 2-Hydroxybernsteinsäure [13, 14]. In beiden Fällen wird als einziges Produkt 7-Bromcumarin (**5**) mit einem Schmp. von 105 °C angegeben. Theoretisch sollte bei dieser Reaktion neben **5** auch 5-Bromcumarin (**6**) gebildet werden. Tatsächlich ließen sich bei Nacharbeit der Arbeitsvorschriften neben 5% **5** auch 0.5% **6** gewinnen. Den gefundenen Schmpn. von 123.5 °C für **5** und 96 °C für **6** nach zu schließen, hatten die früheren Bearbeiter [14] ein Produktgemisch vorliegen.

Die Umsetzung von 7-Hydroxycumarin mit **5** bereitete einige Schwierigkeiten. Versuche, sie z. B. analog [15] zur Reaktion zu bringen, waren erfolglos. Erst Bedingungen in Analogie zu [16] brachten das gewünschte Ergebnis. Die Verbindung **4** entstand in 25%iger Ausbeute. Ein Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Daten von **4** und **1** [7] zeigt deren enge strukturelle Verwandtschaft. Das 7,7'-Oxy-dicumarin (**4**) stellt somit einen indirekten Strukturbeweis für Lasioerin (**1**) dar. Daneben ist es ein wertvolles Edukt für die Gegensynthese des Lasioerin (**1**) und das Gnidicumarin (**2**) über die später berichtet wird.

#### Dank

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sei für die Unterstützung dieser Studie gedankt.

### Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): *Kofler*-Heiztischmikroskop; IR (KBr): Pye Unicam SP 3-200; UV (*MeOH*): Carl Zeiss DMR 21;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): Varian T 60, Bruker B-NC 12 (90 MHz) bzw. Bruker WM 300;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): Bruker B-NC 12 (90 MHz); MS (70 eV): MAT 44 S; DC: Fertigplatten Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck); SC: Kieselgel 60 (Merck), Korngröße 0.063–0.2 mm; Fließmittel (FM): 1. Chloroform, 2. Chloroform/Aceton (9 : 1), 3. Ether/Petrolether 30–40 °C (1 : 1).

#### Synthese von 7-Bromcumarin (5) (analog [13, 14])

10 g (57.8 mmol) *m*-Bromphenol und 7.44 g (55.5 mmol) 2-Hydroxybernsteinsäure wurden mit 26 ml konz. Schwefelsäure 5 h auf 120 °C erhitzt und nach Abkühlen auf RT auf zerstoßenes Eis gegeben. Mehrmaliges Extrahieren mit Ether ergab ein Produktgemisch, das durch Umkristallisieren aus Ethanol/Wasser (1 : 1) und anschließende SC (FM: 1) in die Komponenten getrennt wurde. Zwei Fraktionen zeigten im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum die Struktur eines substituierten Cumarins. Umkristallisieren der beiden Substanzen aus *n*-Hexan ergab 624 mg (5%) 7-Bromcumarin (5) sowie 61 mg (0.5%) 5-Bromcumarin (6).

#### 7-Bromcumarin (5)

DC: (FM: 3)  $R_f = 0.32$ . Schmp. 123.5 °C (*n*-Hexan), Lit. [14]: 105 °C. IR: 3090 (C—H), 1730 (C=O), 1620 (C=C, isol.), 1605 (C=C, arom.), 950 und 850  $\text{cm}^{-1}$  (C—H, 1,2,4-trisubst. Aromat).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz):  $\delta$  (ppm) = 6.44 (d,  $J = 9.6$  Hz; 1 H, H-3), 7.36 (d,  $J = 8.2$  Hz; 1 H, H-5), 7.42 (dd,  $J = 1.5$  Hz und 8.2 Hz; 1 H, H-6), 7.50 (d,  $J = 1.5$  Hz; 1 H, H-8), 7.68 (d,  $J = 9.6$  Hz; 1 H, H-4). MS:  $m/e$  (%) = 226/224 ( $M^+$ , 40/43), 198/196 ( $M^+$ -CO, 58/62), 170/168 (198/196-CO, 5/4.7), 117 (198/196-Br, 23), 89 (117-CO, 100), 63 (54).

#### 5-Bromcumarin (6)

DC: (FM: 3)  $R_f = 0.57$ . Schmp. 96 °C (*n*-Hexan), Lit. [17] 97 °C. IR: 3090 (C—H), 1735 (C=O), 1620 (C=C, isol.), 1590 (C=C, arom.), 780  $\text{cm}^{-1}$  (C—H, 1,2,3-trisubst. Aromat).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz):  $\delta$  (ppm) = 6.48 (d,  $J = 9.8$  Hz; 1 H, H-3), 7.28 (dd,  $J = 8.3$  Hz und 1 Hz; 1 H, H-8), 7.37 (dd,  $J = 8.3$  Hz und 7.8 Hz; 1 H, H-7), 7.50 (dd,  $J = 7.8$  Hz und 1 Hz; 1 H, H-6), 8.53 (d,  $J = 9.8$  Hz; 1 H, H-4). MS:  $m/e$  (%) = 226/224 ( $M^+$ , 74/77), 198/196 ( $M^+$ -CO, 91/96), 170/168 (198/196-CO, 4.7/5), 117 (198/196-Br, 63), 89 (117-CO, 100), 63 (93), 57 (59).

#### 7,7'-Oxy-dicumarin (4)

90 mg (0.5 mmol) 7-Hydroxycumarin-Na in 2 ml Pyridin wurden mit 225 mg (1 mmol) 5 und 16 mg (0.16 mmol) Kupfer(I)chlorid versetzt und unter Rein- $\text{N}_2$  20 h rückflußgekocht. Nach Zugabe von wenig Wasser und Ansäuern mit 2 *N* Salzsäure wurde das Produktgemisch mit *n*-Hexan, Ether und Dichlormethan extrahiert. Der *n*-Hexan-Extrakt (135 mg) enthält zu 95% das Edukt (5). Die vereinigten Ether- und Dichlormethan-Extrakte wurden durch SC (FM: 1) aufgetrennt und lieferten neben den Edukten 35 mg (25%) einer im DC dunkel fluoreszierenden Substanz (4). Die folgenden Messungen wurden mit einer durch Umkristallisieren aus Methanol erhaltenen Probe (7 mg) durchgeführt. DC: (FM: 2)  $R_f = 0.37$ . Schmp. 264 °C (Methanol), (ab 235 °C Subl.). IR: 1730 (C=O), 1612 (C=C, arom.), 1132 (C—O), 850 (C—H, arom.). UV (*MeOH*):  $\lambda_{\text{max, nm}}$  (log  $\epsilon$ ) = 203 (4.02), 211 sh (3.97), 216 sh (3.90), 290 (3.68), 323 (3.89), 338 sh (3.71).

<sup>1</sup>H-NMR (90 MHz):  $\delta$  (ppm) = 6.37 (d,  $J$  = 9.7 Hz; 1 H, H-3), 6.99 (dd,  $J$  = 9.1 und 2 Hz; 2 H, H-6 und H-8), 7.50 (d,  $J$  = 9.1 Hz; 1 H, H-5), 7.70 (d,  $J$  = 9.7 Hz; 1 H, H-4). <sup>13</sup>C-NMR:  $\delta$  (ppm) = 107.2 (C-8), 115.3 (C-6\*), 115.4 (C-10), 115.6 (C-3\*), 129.4 (C-5), 142.8 (C-4), 155.6 (C-9), 159.0 (C-7), 160.3 (C-2). MS:  $m/e$  (%) = 306 ( $M^+$ , 33), 278 ( $M^+$ -CO, 20), 250 ( $M^+$ -CO, 24), 221 (250-CHO, 11), 165 (22), 133 (250-C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>O, 21), 117 (250-C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 7), 105 (133-CO, 9), 97 (55), und 2 Hz; 2 H, H-6 und H-8), 7.50 (d,  $J$  = 9.1 Hz; 1 H, H-5), 7.70 (d,  $J$  = 9.7 Hz; 306.0523. Analyse: ber. C 70.59 H 3.29; gef. C 70.29 H 3.33.

### Literatur

- [1] 107. Mitt.: *Reisch J, Norrenbrock J* (1987) *Sci Pharm* (Wien), im Druck
- [2] Teil der Dipl.-Chem Arbeit, Münster, 1986
- [3] *Murray RDH, Mendez J, Brown SA* (1982) *The natural coumarins*. Wiley, New York
- [4] *Reisch J, Novák I, Szendrei K, Minker E* (1968) *Planta Med* 16: 372
- [5] *González AG, Estéves Reyes R, Báez Arencibia J* (1975) *Ann Quim* 71: 842
- [6] *Waterman PG, Grundon MF* (eds) (1983) *Chemistry and chemical taxonomy of the rutales*. Academic Press, London
- [7] *Sengupta S, Das SC* (1978) *Chem Ind (London)* 1978: 954
- [8] *Kupchan SM, Sweeny JG, Murae I, Shen M-S, Bryan RF* (1975) *J Chem Soc Chem Commun* 1975: 94
- [9] *Phadke CP, Kelkar SL, Wadia MS* (1986) *Synthesis* 1986: 413
- [10] *Pearson AJ, Bruhn PR, Shih-Yin Hsu J* (1986) *Org Chem* 51: 2137
- [11] Auch die Strukturen von Daphnoretin einerseits und Eriocephalosid andererseits deuten in diese Richtung
- [12] *Moroz AA, Swartenberg MS* (1974) *Chem Rev* 43: 679
- [13] *Clayton A* (1908) *J Chem Soc* 93: 2021
- [14] *Subba Rao NV, Sundaramurthy V* (1961) *Proc Indian Acad Sci Sect A* 54: 105
- [15] *Tomita M, Fumitani K, Aoyagi Y* (1965) *Chem Pharm Bull* 13: 1341
- [16] *Williams AL, Kinney RE, Bridger RF* (1967) *J Org Chem* 32: 2501
- [17] *Thakar KA, Goswami DD* (1972) *Indian J Appl Chem* 35: 93

\* Können vertauscht sein.