

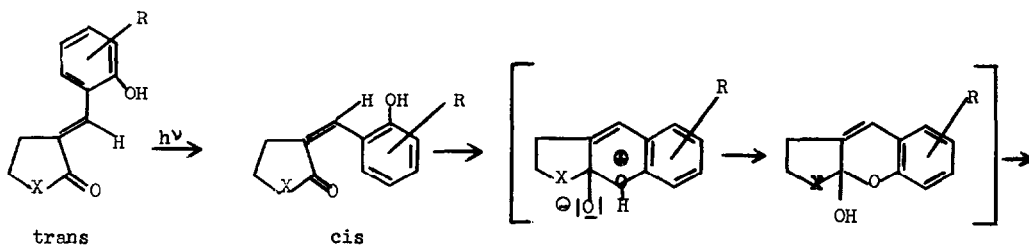
LICHTINDUZIERTE SYNTHESE VON CUMARINEN AUS  $\alpha$ -~~6~~-HYDROXYBENZYLIDEN)-  
 $\gamma$ -BUTYROLACTONEN (1).

Hans Zimmer, Friedrich Haupter, S. P. Kharidia, Horst Pauling,  
 Robert G. Gailey, Thomas Pampalone, Thomas C. Purcell  
 und Roderich Walter

Department of Chemistry, University of Cincinnati  
 Cincinnati, Ohio 45221, U.S.A.

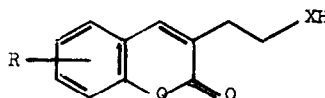
(Received in Germany 11 September 1968; received in UK for publication 20 September 1968)

Es wird gezeigt, dass  $\alpha$ -Hydroxybenzyliden- $\gamma$ -butyrolactone und -thiolactone durch Licht leicht und quantitativ in die entsprechenden 3-(2-Hydroxyäthyl)- oder 2-Mercaptoäthylcumarine isomerisiert werden. Im Dunkeln findet diese Reaktion nicht statt. Auch thermisch, z.B. durch Refluxieren der Laktone - unter Ausschluss von Licht - in alkoholischer Lösung konnte die Isomerisierung nicht durchgeführt werden. Eine lichtinduzierte Cumarin Synthese jedoch ausgehend von Cumarinsäure ist vor einigen Jahren beschrieben worden (2). Die bei unserer Reaktion als Ausgangsmaterialien benötigten  $\alpha$ -~~(6~~-Hydroxybenzyliden)- $\gamma$ -butyrolactone können leicht durch eine Aldolkondensation aus  $\gamma$ -Butyrolacton und den entsprechenden Aldehyden hergestellt werden (3). Die so erhaltenen Olefine fallen in der trans-Konfiguration an (4). Daraus ergibt sich für die beschriebene Reaktion das folgende Schema:



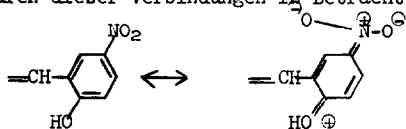
X = O, S

R = verschiedene Substituenten



Die Reaktion ist also eine lichtinduzierte trans - cis Isomerisierung, die von einer durch nukleophilen Angriff vom Phenol-Sauerstoff auf das elektrophile Carbonyl-Kohlenstoffatom eingeleitet Cyklisierung gefolgt wird. In Einklang mit diesem Mechanismus stehen die folgenden Tatsachen:

- 1) Substituenten, die die Nucleophilizität des Phenolsauerstoffs stark herabsetzen, verlangsamen oder verhindern die Reaktion; das wird verständlich, wenn die hauptsächlichsten Resonanzstrukturen dieser Verbindungen in Betracht gezogen werden:



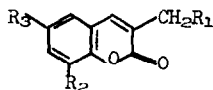
- 2) UV-spektroskopisch lässt sich der Fortschritt der Reaktion leicht verfolgen; die erhaltenen Kurvenscharen laufen scharf durch isosbestische Punkte. Die Kurven lassen sich unter Zugrundelegung der Absorptionen der Ausgangsmaterialien und der Cumarine genau konstruieren. Diese Tatsache zeigt weiter an, dass die postulierten Zwischenprodukte - das cis-Benzylidenlacton und das Halbacetal - nicht in nennenswerten Konzentrationen während der Reaktion vorkommen ( ).
- 3) Geeignete Katalysatoren, die cis-trans-Isomerisierung hervorrufen, sollten die Cyklisierungsreaktion auch geben; dass dies der Fall ist, wurde durch den erfolgreichen Einsatz von z.B. HBr and HCl erwiesen. Im Falle des  $\alpha$ -(2-Hydroxybenzyliden)- $\gamma$ -butyrolactons wurde bei Verwendung von konz. HBr und mehrstündigem Erhitzen 3-(2-Bromäthyl) cumarin erhalten.

Die struktur der gebildeten Verbindungen als Cumarine wurde bewiesen durch katalytische Enthalogenierung von 3-(2-Chloräthyl)cumarin [aus 3-(2-Hydroxycumarin) und  $\text{SOCl}_2$  gewonnen] zu 3-Äthylcumarin. Diese Verbindung erwies sich als identisch mit authentischem Material (5). Die substituierten Cumarine wurden weiter ausser durch ihre Analysen, und ihre IR-Spektren besonders durch ihre UV-Spektrum identifiziert; diese waren in ihrer Form des der Bezugsverbindung, 3-Äthylcumarin, sehr ähnlich.

Die beschriebene lichtinduzierte Reaktion ist irreversibel; die entstehenden Cumarine sind gegen weitere Bestrahlung mit Licht der benutzten Wellenlänge (Hg-Lampe mit Pyrex-Filter oder Wolf-ramfaden Glühlampen) stabil; die UV-Kurven der Lösungen ändern sich nach beendeter Cyklisierung nicht mehr. Ebenso sind die Cumarine auch durch wochenlanges Refluxieren in Äthanol nicht zu verändern. Die nach dieser Methode hergestellten Cumarine sind in Tabelle I, und die als Ausgangsmaterialien benötigten  $\alpha$ -(2-Hydroxybenzyliden)- $\gamma$ -butyralactone in Tabelle II aufgeführt.

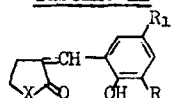
(4) Es sei denn, dass diese beiden Produkte entweder mit dem Ausgangsmaterial oder dem Produkt identische UV-Absorptionen hätten; das ist aber in anbetracht der Strukturen der postulierten Zwischenprodukte nicht wahrscheinlich.

Tabelle I



| R <sub>1</sub>     | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | Brutto<br>Formel  | %C    |       | %H   |      | %Hal (%S) |       | Schmp.  |
|--------------------|----------------|----------------|---|-------|-------|------|------|-----------|-------|---------|
|                    |                |                |   | Ber.  | Gef.  | Ber. | Gef. | Ber.      | Gef.  |         |
| CH <sub>2</sub> OH | H              | H              | C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub>                | 69.47 | 69.12 | 5.26 | 5.32 | -         | -     | 91°     |
| CH <sub>2</sub> OH | H              | Cl             | C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> ClO <sub>3</sub>               | 58.81 | 58.86 | 4.04 | 3.99 | 15.78     | 15.73 | 119°    |
| CH <sub>2</sub> OH | Cl             | Cl             | C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | 50.99 | 50.83 | 3.11 | 3.05 | 27.37     | 27.48 | 136°    |
| CH <sub>2</sub> OH | Br             | Br             | C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> Br <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | 37.96 | 37.72 | 2.32 | 2.30 | 45.93     | 46.08 | 195°    |
| CH <sub>2</sub> Br | H              | H              | C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> BrO <sub>2</sub>               | -     | -     | -    | -    | 31.57     | 31.34 | 99-100° |
| CH <sub>2</sub> SH | H              | H              | C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub> S              | 64.05 | 63.92 | 4.89 | 4.75 | 15.55     | 15.37 | 145°    |

Tabelle II

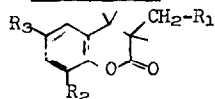


| R               | R <sub>1</sub>  | X | Brutto<br>Formel  | Schmp.   | %C    |       | %H   |      | %N (%Cl) |       | Ausbeute |
|-----------------|-----------------|---|---|----------|-------|-------|------|------|----------|-------|----------|
|                 |                 |   |   |          | Ber.  | Gef.  | Ber. | Gef. | Ber.     | Gef.  |          |
| H               | Cl              | O | C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> ClO <sub>3</sub>               | 233°     | 58.81 | 58.97 | 4.04 | 4.09 | 15.78    | 15.89 | 49       |
| Cl              | Cl              | O | C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | 188-189° | 50.99 | 50.92 | 3.11 | 3.25 | 27.37    | 27.06 | 54       |
| Br              | Br              | O | C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> Br <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | 211-212° | 37.96 | 38.11 | 2.32 | 2.27 | 45.93    | 46.22 | 22       |
| H               | NO <sub>2</sub> | O | C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>5</sub>                | 265-267° | 56.17 | 56.13 | 3.83 | 3.84 | 5.96     | 6.11  | 85       |
| NO <sub>2</sub> | H               | O | C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>5</sub>                | 160-161° | 56.17 | 56.10 | 3.86 | 3.86 | 5.96     | 5.93  | 75       |
| H               | H               | S | C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub> S*             |          |       |       |      |      |          |       |          |

\*Diese Verbindung wurde ohne weitere Reinigung direkt zur Umlagerung verwandt.

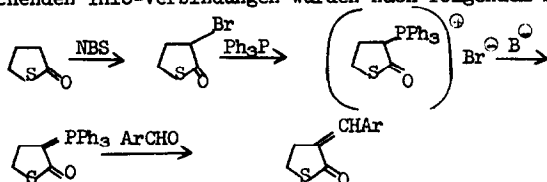
Wenn die Lactone im Parr-Apparat mit PdCl<sub>2</sub> in Methanol in Gegenwart von etwas HCl hydriert werden (6), tritt ebenfalls Cyclisierung ein; jedoch werden hierbei die entsprechenden 3,4-Dihydrocoumarine erhalten (s. Tabelle III).

Tabelle III



| R <sub>1</sub>      | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | Brutto<br>Formel   | %C    |       | %H   |      | %N (%Cl) |       | Sdpkt.; Schmp. |
|---------------------|----------------|----------------|--|-------|-------|------|------|----------|-------|----------------|
|                     |                |                |  | Ber.  | Gef.  | Ber. | Gef. | Ber.     | Gef.  |                |
| -CH <sub>2</sub> OH | H              | H              | C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>                 | 68.73 | 68.12 | 6.29 | 6.20 | -        | -     | 174-175°/5mm   |
| -CH <sub>2</sub> OH | H              | Cl             | C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> ClO <sub>3</sub>               | 58.27 | 58.69 | 4.89 | 4.23 | -        | -     | 126-128°/9mm   |
| -CH <sub>2</sub> OH | Cl             | Cl             | C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | 50.60 | 50.69 | 3.86 | 3.94 | 27.16    | 26.97 | 115-116°       |

Die entsprechenden Thio-Verbindungen wurden nach folgendem Schema hergestellt:



#### Experimentelle Einzelheiten

$\alpha$ -Brom- $\gamma$ -thiobutyrolacton: Zu äquimolaren Mengen  $\gamma$ -Thiobutyrolacton und N-Bromsuccinimid in Tetra-  
 rachlorkohlenstoff wurde eine katalytische Menge Benzoylperoxid gegeben und für 7 Stunden unter UV-  
 Bestrahlung auf 70° gehalten (Heftiger Reaktionsbeginn!). Nach dem Abkühlen auf 10° wurde vom Suc-  
 cinimid abfiltriert und schliesslich im Vakuum destilliert, wobei das Produkt in 35 - 40% iger Aus-  
 beute anfiel, sdpkt. 0,3mm 68°; Anal. ber. f. C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>BrOS, C 26,69; H 2,80; Br 44,16. Gef. C 26,45;  
 H 2,75; Br 44,19.

Triphenyl ( $\alpha$ -thiobutyrolactonylid)phosphoran: Aus rohem Phosphonium Salz durch Deprotonierung  
 mittels wss. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 30% igem Methanol erhalten. Zur Reinigung wurde aus wss. Methanol umkris-  
 tallisiert, Schmp. 275 - 276°; Anal. ber. f. C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>OPS, C 72,90; H 5,28; S 8,85; Gef. C 72,98;  
 H 5,16; S 8,99.

Umlagerungen: Etwa 1 g eines  $\alpha$ -(2-Hydroxybenzyliden)- $\gamma$ -butyrolactons wird in 1,5-2 l 95% igem  
 Äthanol gelöst und mit einer (oder mehreren) 100 Watt-Glühlampen belichtet. Die Bestrahlung wird  
 solange fortgesetzt, bis sich das UV-Spektrum der Lösung nicht mehr ändert. Je nach der Struktur  
 der Benzyliden-lactone und der eingestrahelten Energie (Anzahl der Glühlampe, Hg-Lampe) dauert die  
 Reaktion von weniger als eine Stunde bis zu mehreren Tagen. Da nur ein Produkt entsteht, gestal-  
 tet sich die Aufarbeitung sehr einfach. Es braucht nur der Alkohol abdestilliert zu werden, um ein  
 sehr reines Coumarin in praktisch quantitativer Ausbeute zu erhalten.

#### Literatur-Verzeichnis

- 1) XXIII Mitteilung über substituierte  $\gamma$ -Lactone. XXII. Mitteilung: R. Walter, T. C. Purcell  
 und Hans Zimmer, J. Heterocyclic Chem. 3, 335 (1966).
- 2) E. Cingolani, Gazz. Chim. Ital. 89, 999 (1959).
- 3) Hans Zimmer und J. Rothe, J. Org. Chem. 24, 28 (1959).
- 4) Hans Zimmer, D. C. Armbruster und L. J. Trauth, J. Heterocyclic Chem. 2, 171 (1965); sowie  
 weitere unveröffentlichte Ergebnisse.
- 5) W. H. Perkin, J. Chem. Soc. 21, 56 (1968), Schmp. 74°; Schmp. des hier erhaltenen Produktes  
 74°. Analyse: Ber. C. 75,84, H 5,79; Gef. C 75,73, H 5,62.
- 6) Hans Zimmer und R. Walter, Naturwissenschaften 50, 331 (1963).
- 7) Hans Zimmer und T. Pampalone, J. Heterocyclic Chem. 2, 95 (1965).