

Zur Chemie des 4-Hydroxy-cumarins*

III. Mitteilung: Eine neue Synthese von in 3-Stellung substituierten 4-Hydroxy-cumarinen

Von

E. Ziegler** und H. Junek

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingelangt am 15. Dezember 1955)

Beim Erhitzen von α -substituierten Malonsäure-diphenylestern auf 300° entstehen in ausgezeichneter Ausbeute in 3-Stellung substituierte 4-Hydroxy-cumarine. Der Reaktionsmechanismus dieses „thermischen Verfahrens“ wird diskutiert.

In der Literatur sind für die Darstellung von in 3-Stellung substituierten 4-Hydroxy-cumarinen eine Reihe von Verfahren beschrieben worden. Zu erwähnen ist vor allem die Synthese von *M. A. Stahmann* und Mitarbeitern¹ und die von *C. Mentzer* und Mitarbeitern². Die erstere bedient sich der Kondensationsfähigkeit acylierter Salicylsäure-methylester mit metallischem Natrium, die letztere der Kondensationsfähigkeit von Phenolen mit substituierten Malonsäure-diäthylestern. Von einiger Bedeutung ist auch das Verfahren nach *J. Boyd* und Mitarbeitern³. In diesem Falle wird die Reaktion zwischen o-Acylphenolen und Kohlen-

* Herrn Prof. Dr. *H. Staudinger* zum 75. Geburtstag gewidmet.

** Nach einem Vortrag, gehalten in Zürich am 27. VII. 1955 (XIV. Internationaler Chemiekongreß) bzw. in München am 15. IX. 1955 (Hauptversammlung der Gesellschaft deutscher Chemiker).

¹ *M. A. Stahmann*, *J. Wolff* und *K. P. Link*, J. Amer. Chem. Soc. **65**, 2285 (1943).

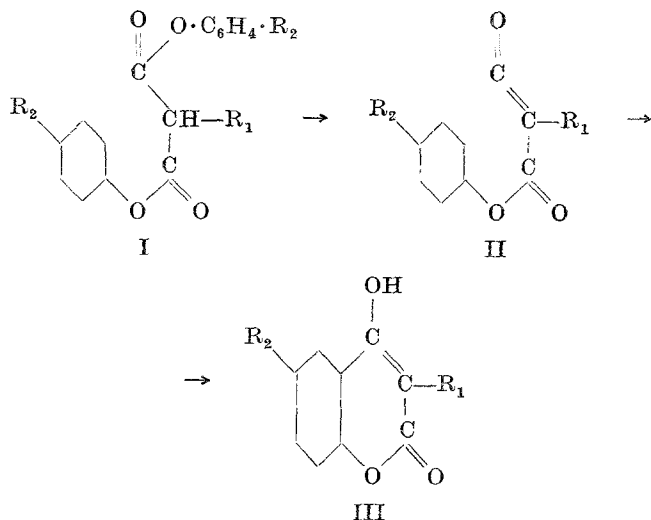
² *G. Urbain* und *C. Mentzer*, Bull. soc. chim. France **1944**, 171. — *C. Mentzer*, *D. Meunier*, *J. Lecocq* und *D. Billet*, ebenda **1945**, 430. — *C. Mentzer*, *P. Vercier* und *D. Molho*, ebenda **1949**, 749; **1950**, 1248; C. r. acad. sci., Paris **223**, 1674 (1951).

³ *J. Boyd*, *A. Robertson* und *W. B. Whalley*, J. Chem. Soc. London **1948**, 174.

säure-diäthylester benützt. Die Ausbeuten liegen aber bei allen Synthesen fast durchwegs unter 50%.

Einen Fortschritt brachte schließlich das Verfahren von *E. Ziegler* und *H. Junek*⁴, welches in der Cyclisierung α -substituierter Malonsäure-diphenylester mit AlCl_3 bei 180° besteht. Bei Malonestern, die am α -C-Atom eine verzweigte Gruppe, wie die Isopropyl- oder Isoamyl- bzw. auch die Benzylgruppe tragen, versagt dieses Verfahren. Unter Abspaltung der jeweiligen Seitenkette entsteht hier lediglich 4-Hydroxy-cumarin.

Da das 3-Benzyl-4-hydroxy-cumarin bzw. dessen Derivate physiologisch interessant sind (als Anticoagulantia), versuchten wir das erwähnte „katalytische Verfahren“ durch ein milder verlaufendes zu ersetzen. Dies gelang uns durch Erhitzen von α -substituierten Malonsäure-diphenylestern I in Abwesenheit von Katalysatoren auf 300° .



Die Ergebnisse, die dieses „thermische Verfahren“⁵ bringt, sind in der Tabelle 1 zusammengefaßt.

Bei Temperaturen unterhalb 300° sinken die Ausbeuten rasch ab, wie das Beispiel des Phenylmalonsäure-diphenylesters (Tabelle 2) zeigt.

Nicht ausnützlich ist das „thermische Verfahren“ zur Herstellung des 4-Hydroxy-cumarins selbst. Diese Tatsache läßt sich mit der intermediären Entstehung von Ketenestern II erklären. Bei den α -substituierten Malonsäure-diphenylestern I ist unter Abspaltung von Phenol die Bildung

⁴ Mh. Chem. 86, 29 (1955).

⁵ Schweizer Patentanmeldung Nr. 9217 vom 17. VIII. 1954.

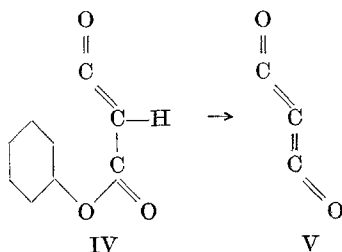
Tabelle 1

Subst. R ₁ , R ₂	° C Schmp.	Zeit in Min.	Ausbeute %		Ausbeute % früherer Autoren
			therm.	katalyt.	
R ₁ = CH ₃	226	60	65	57	M 67
R ₁ = C ₂ H ₅	154	90	96	74	St 28
R ₁ = C ₃ H ₇	139	120	93	60	St 23
R ₁ = C ₃ H ₇ iso	170	90	73	—	St 30
R ₁ = C ₄ H ₉	157	120	91	85	St 26
R ₁ = C ₅ H ₁₁	135	60	81	84	St 30
R ₁ = C ₅ H ₁₁ iso	122	90	91	—	—
R ₁ = C ₆ H ₁₃	150	60	80	77	—
R ₁ = C ₆ H ₅	230	35	98	80	M 43
R ₁ = CH ₂ · C ₆ H ₅	202	30	97	—	St 22
R ₁ = CH ₂ · C ₆ H ₅ , R ₂ = C ₆ H ₅ ...	196	45	80	—	—
R ₁ = R ₂ = CH ₂ · C ₆ H ₅	203	45	82	—	—

relativ stabiler Ketenester (II) möglich, die sich dann bei den hohen Temperaturen unter Cyclisierung zu III stabilisieren. Bei den in α -Stellung nicht substituierten Malonsäure-diphenylestern entstehen zwischendurch wohl auch Ketenester IV, die aber, wenn sie nicht durch AlCl₃ sofort abgefangen werden, in Phenol und Kohlensuboxyd V zerfallen.

Tabelle 2

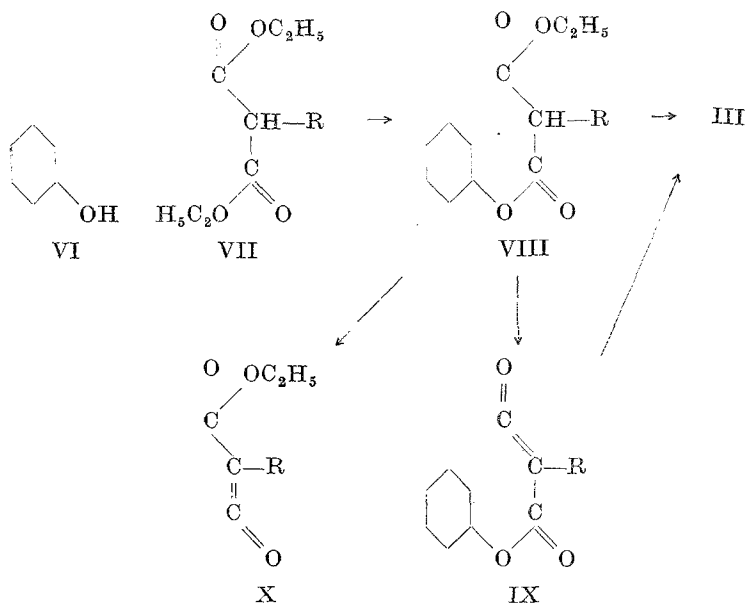
° C Temp.	Zeit in Min.	Ausb. %
300	35	98
260	40	93
240	100	60
220	140	14
200	210	3,5



Da aber solche Ausweichreaktionen bei den α -substituierten Malonsäure-diphenylestern (I) unmöglich sind, verlaufen in diesen Fällen die Cyclisierungen zu III so glatt.

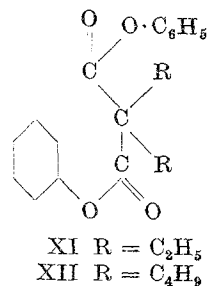
Durch diese Interpretation wird auch der Mechanismus der relativ schlecht verlaufenden Synthese nach C. Mentzer² verständlich. C. Mentzer nimmt an, daß vorerst aus Phenol (VI) und dem α -substituierten Malonsäure-diäthylester VII der gemischte Ester VIII und aus diesem durch Abgabe von Alkohol III entsteht.

Um diese Ansicht zu überprüfen, haben wir den Äthylmalonsäure-äthyl-phenylester (VIII, R = C₂H₅) synthetisiert und ihn der thermischen Behandlung unterworfen. Nach dreistündiger Reaktionsdauer entstanden 31%, nach vierstündiger 56% 3-Äthyl-4-hydroxy-cumarin (gegenüber 96%, siehe Tabelle 1). Diese relativ geringe Ausbeute ist



nun durch die asymmetrische Struktur des gemischten Esters VIII, der sowohl zu IX als auch zu X zerfällt, bedingt. Die eventuelle Bildung von X ist nun die Ursache für die geringe Ausbeute an III.

Diese Ketenestertheorie gewinnt durch das thermische Verhalten folgender α,α -disubstituierter Malonsäure-diphenylester (XI und XII) sehr an Wahrscheinlichkeit. Der Diäthylmalonsäure-diphenylester XI sowie der analog gebaute Dibutylester XII lassen sich nach dem „thermischen Verfahren“ nicht cyclisieren, da eine intermediäre Bildung von Ketenestern hier unmöglich erscheint. AlCl_3 dagegen erzwingt in diesen Fällen unter teilweiser bzw. vollkommener Abspaltung der α -ständigen Seitenketten einen Ring-schluß. So entsteht aus XI 3-Äthyl-4-hydroxy-coumarin und aus XII das unsubstituierte 4-Hydroxy-coumarin. Die Eliminierung der Seitenketten erfolgt aber wohl primär aus den Estern unter Bildung von Verbindungen vom Typ I, die dann leicht einer Ketenisierung und somit auch der Cyclisierung zugänglich sind.



Experimenteller Teil

(Mikroelementaranalysen: R. Kretz)

1. 3-Methyl-4-hydroxy-coumarin^{2,4}. 2 g Methylmalonsäure-diphenylester⁴ werden in einem Kölbchen mit aufgesetztem Kühlrohr 1 Std. auf 300° er-

hitzt. Die nach dem Erkalten kristallin erstarrende Masse wird aus NaOH-HCl umgefällt und aus Eisessig gereinigt. Nadeln vom Schmp. 226°; Ausbeute 0,85 g = 65%.

$C_{10}H_8O_3$. Ber. C 68,17, H 4,57. Gef. C 68,37, H 4,63.

2. *3-Äthyl-4-hydroxy-cumarin*^{1, 4}. 4 g Äthylmalonsäure-diphenylester⁴ werden 90 Min. auf 300° erhitzt. Aus verd. Alkohol Nadeln vom Schmp. 154°. Ausbeute 2,5 g = 96%.

3. *3-Propyl-4-hydroxy-cumarin*^{1, 4}. 4 g Propylmalonsäure-diphenylester werden 120 Min. auf 300° erhitzt. Die Flüssigkeit beginnt mit zunehmender Reaktionsdauer stark zu sieden. Aus viel Wasser Nadeln vom Schmp. 137°. Ausbeute 2,55 g = 93%.

4. *3-Isopropyl-4-hydroxy-cumarin*¹. 4 g Isopropylmalonsäure-diphenylester⁴ werden 90 Min. auf 300° erhitzt und dann das Rohprodukt aus NaOH-HCl umgefällt. Aus verd. Alkohol Balken vom Schmp. 170°. Ausbeute 2 g = 73%.

$C_{12}H_{12}O_3$. Ber. C 70,57, H 5,92. Gef. C 70,69, H 6,09.

5. *3-Butyl-4-hydroxy-cumarin*^{1, 4}. Aus 4 g Butylmalonsäure-diphenylester⁶ entstehen unter analogen Bedingungen 2,55 g = 91% 3-Butyl-4-hydroxy-cumarin. Aus verd. Alkohol Nadeln vom Schmp. 157°.

6. *3-Amyl-4-hydroxy-cumarin*^{1, 4}. Aus Amylmalonsäure-diphenylester⁶ entstanden Balken vom Schmp. 135°. Ausbeute 81%.

7. *3-Isoamyl-4-hydroxy-cumarin*. 10 g Isoamylmalonsäure-diphenylester⁶ werden 90 Min. auf 300° erhitzt. Aus verd. Alkohol Nadeln vom Schmp. 122°. Ausbeute 6,45 g = 91%.

$C_{14}H_{16}O_3$. Ber. C 72,39, H 6,94. Gef. C 72,38, H 7,01.

8. *3-Hexyl-4-hydroxy-cumarin*⁴. Aus 4 g Hexylmalonsäure-diphenylester⁶ entstehen unter analogen Bedingungen (60 Min.) 2,25 g = 80% aus Alkohol kristallisierende Plättchen vom Schmp. 150°.

9. *3-Phenyl-4-hydroxy-cumarin*^{2, 4}. 4 g Phenylmalonsäure-diphenylester⁶ geben nach 35 Min. (300°) 2,8 g = 98%. Aus Alkohol Plättchen vom Schmp. 230°.

10. *3-Benzyl-4-hydroxy-cumarin*². 4 g Benzylmalonsäure-diphenylester⁶ werden 30 Min. auf 300° erhitzt, das Rohprodukt umgefällt und dann aus Alkohol kristallisiert; Stäbchen vom Schmp. 202°; Ausbeute 2,85 g = 97%.

$C_{16}H_{12}O_3$. Ber. C 76,17, H 4,79. Gef. C 76,40, H 5,05.

11. *3-Benzyl-4-hydroxy-6-phenyl-cumarin*. 9 g Benzylmalonsäure-(4-hydroxy-diphenyl)-diester⁶ werden in einem 100 ml Weithalskolben mit aufgelegtem Uhrglas durch 45 Min. auf 300° erhitzt. Das bei der Reaktion freierwerdende p-Phenyl-phenol schlägt sich auf diesem nieder. Nach Reinigung des Rohproduktes durch H_2O -Dampfdestillation kristallisiert man aus Toluol-Xylol oder Eisessig. Spieße vom Schmp. 196°; Ausbeute 4,8 g = 80%.

$C_{22}H_{16}O_3$. Ber. C 80,47, H 4,91. Gef. C 80,67, H 4,77.

12. *3,6-Dibenzyl-4-hydroxy-cumarin*. 12 g Benzylmalonsäure-(4-hydroxy-diphenyl-methan)-diester⁶ werden in einem Schwertkolben 45 Min. auf 300° erhitzt. Nach dem Erkalten setzt man eine Kapillare ein und destilliert bei 240°/12. Es gehen dabei zirka 3,2 g 4-Hydroxy-diphenylmethan über.

⁶ Wurde in den Laboratorien der J. R. Geigy A. G. (Basel) synthetisiert.

Der Rückstand gibt aus Alkohol Nadeln vom Schmp. 202 bis 203°. Löslich auch in Toluol, Xylol oder Eisessig. Ausbeute 6,4 g = 82%.

$C_{23}H_{18}O_3$. Ber. C 80,68, H 5,30. Gef. C 80,78, H 5,19.

13. *Äthylmalonsäure-äthyl-phenylester*. 8 g Äthylmalonsäure-monoäthylester werden mit 4,7 g Phenol und 7,6 g $POCl_3$ 45 Min. auf 100° erhitzt. Nach Schütteln des Rohproduktes mit verd. NaOH scheidet sich ein Öl ab, das nach der Isolierung bei 153°/11 bzw. 166°/17 siedet. Ausbeute 6,5 g = 55%.

$C_{18}H_{16}O_4$. Ber. C 66,08, H 6,82. Gef. C 66,24, H 6,78.

Durch 3- bzw. 4stünd. Erhitzen dieses gemischten Esters auf 300° bildet sich 3-Äthyl-4-hydroxy-cumarin vom Schmp. 154°. Ausbeute 31 bzw. 56%.

14. *Diäthylmalonsäure-diphenylester*⁷. 3,2 g Diäthylmalonsäure und 3,7 g Phenol werden mit 3,5 ml $POCl_3$ 20 Min. auf 145° erhitzt. Das mit verd. NaOH behandelte und mit H_2O gut gewaschene Rohprodukt wird ausgeäthert, getrocknet und dann destilliert. Sdp.₁₅ 215 bis 220°. Ausbeute 5 g = 78%.

Bei der Kondensation mit $AlCl_3$ (180°) entsteht aus dem Ester XI in geringer Ausbeute 3-Äthyl-4-hydroxy-cumarin.

15. *Dibutylmalonsäure-diphenylester*. 17,3 g Dibutylmalonsäure, 15,2 g Phenol und 16 g $POCl_3$ werden 20 Min. auf 140° erhitzt. Den ätherischen Auszug destilliert man im Vak. Sdp.₁₃ 235 bis 237°, Schmp. 42°.

$C_{23}H_{28}O_4$. Ber. C 74,97, H 7,65. Gef. C 75,20, H 8,08.

Die Kondensation des Esters XII mit $AlCl_3$ (180°) gibt in geringer Menge 4-Hydroxy-cumarin.

Für die großzügige Unterstützung, die unserer Arbeit durch die *J. R. Geigy A. G.*, Basel, zuteil wurde, sagen wir Dank.

⁷ *Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie*, 4. Aufl., 1. Ergänzungsw. Bd. VI, S. 88.