

Synthesen von Heterocyclen, 71. Mitt.

Über Reaktionen des 4-Hydroxycumarins

Von

Helga Wittmann, F. Orlinger und E. Ziegler

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität
Graz

(Eingegangen am 23. April 1965)

Beim Erhitzen von 4-Hydroxy-cumarin mit Betain auf 180° entsteht 5*H*-5-Methylen-6,7-dioxa-benz[*a*]anthracen-on-(12) (I), während 4-Hydroxycumarin in Dimethylsulfoxid bei 180° zum Dicumarol reagiert.

4-Hydroxycumarin yields 5*H*-5-methylen-6,7-dioxa-benz[*a*]anthracen-on-(12) (I) if heated with betaine at 180°. Dicumarol is obtained by heating 4-hydroxycoumarin with dimethylsulfoxide at 180°.

In einer vor kurzem erschienenen Mitteilung¹ wurde über eine Reaktion von Betain mit Phenylisocyanat berichtet, die schon bei relativ niedrigen Temperaturen (140—160°) unter Entbindung von CO₂ und Trimethylamin zum 1,3-Diphenylimidazolidin-dion-(2,4) führt. Wie man aus der Reaktionsgleichung sehen kann, treten 2 Moleküle Phenylisocyanat so mit Betain zusammen, daß vom letzteren nur die CH₂-Gruppe in Erscheinung tritt. Auf Grund dieser Beobachtung schien die Möglichkeit gegeben, daß Betain durch Abgabe von CO₂ über das Trimethylammoniummethyld in Trimethylamin und das Carben |CH₂ zerfallen könnte, welches dann mit Phenylisocyanat zum genannten Körper reagiert.

Versuche, bei denen die Reaktion von Betain mit Phenolen studiert wurde, worüber an anderer Stelle zu berichten sein wird, haben gewisse Hinweise dafür ergeben, daß das Carben |CH₂CH₂ als Zwischenprodukt des Betainzerfalles tatsächlich auftreten könnte. Daher war es notwendig, das Verhalten von Betain noch an anderen Substanzen zu prüfen. Da

¹ E. Ziegler, H. Wittmann und F. Orlinger, Mh. Chem. **96**, 208 (1965).

man erwarten kann, daß 4-Hydroxycumarin entweder am enolischen Hydroxyl oder an der aktiven 3-Stelle mit Betain zur Reaktion gebracht werden könnte, wurden Versuche mit den genannten Körpern unternommen.

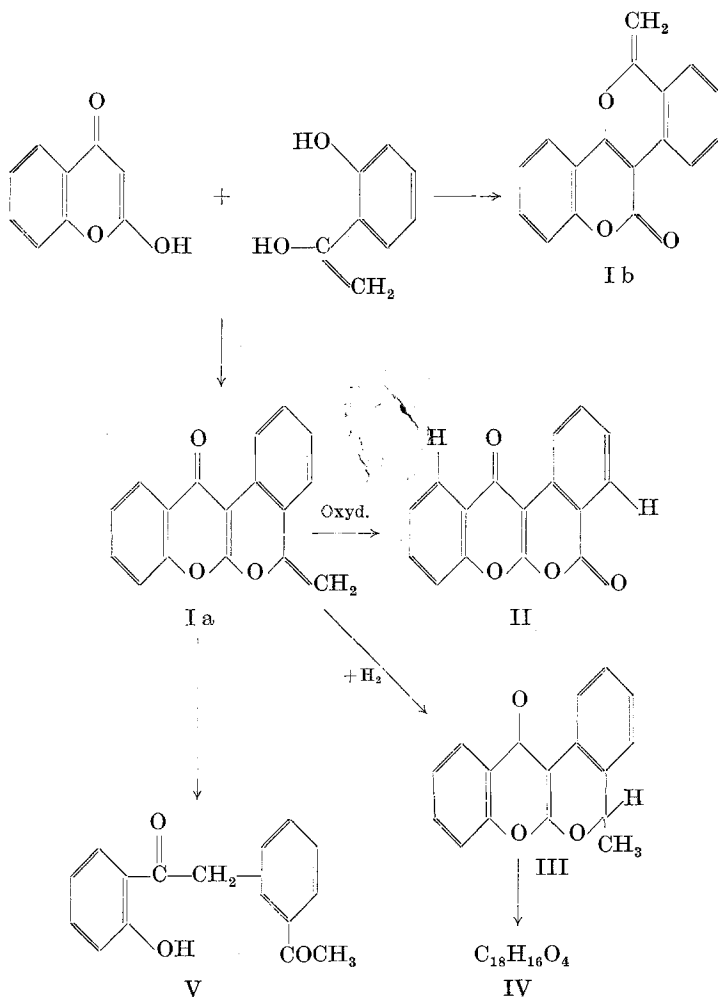
Erhitzt man 4-Hydroxycumarin mit Betain, so setzt ab 150° lebhafte CO₂-Entwicklung ein. Aus der Reaktionsmasse läßt sich ein hellgelbes, kristallines Produkt isolieren, dem auf Grund der Elementaranalyse die Bruttoformel C₁₇H₁₀O₃ zukommt. Demnach müssen zwei Moleküle 4-Hydroxycumarin unter Austritt von Wasser und CO₂ zusammengetreten sein. Reihenversuche mit verschiedenen Mengen an Betain haben ergeben, daß die besten Ausbeuten (20—25%) bei einem Molverhältnis 1 : 0,75 (4-Hydroxycumarin : Betain) erzielt werden. Die Ausbeute läßt sich aber auf 45% steigern, wenn den Reaktionspartnern katalytische Mengen Wasser zugesetzt werden. In diesem Fall beginnt auch die CO₂-Entwicklung schon bei 130°. Da in der Literatur² Beispiele bekannt sind, wonach sich der Cumarinring unter dem Einfluß von Aminen leicht öffnen läßt, kann man annehmen, daß der erste Reaktionsschritt eine durch Betain katalysierte Hydrolyse des Cumarinringes darstellt. Das hierbei entstehende o-Hydroxyacetophenon reagiert mit 4-Hydroxycumarin zu 5*H*-5-Methylen-6,7-dioxa-benz[*a*]anthracen-on-(12) (I). Tatsächlich lassen sich die Ausbeuten an I auf 65% erhöhen, wenn man vor der Reaktion o-Hydroxyacetophenon in molaren Mengen zusetzt.

Die Konstitution von I konnte durch folgende Umsetzungen sichergestellt werden. Bei der Oxydation mit Chromsäure in siedendem Eisessig entsteht 5*H*-6,7-dioxa-benz[*a*]anthracen-dion-(5, 12) (II). Ferner gibt I ein Bromadditionsprodukt und läßt sich in Dioxan/Eisessig mit Palladiumoxid zu 5*H*-5-Methyl-6,7-dioxa-benz[*a*]anthracen-on-(12) (III) hydrieren. Die alkalische Hydrolyse von III führt nach anschließender Methylierung zu einer Verbindung der Zusammensetzung C₁₈H₁₆O₄, deren Konstitution nicht sichergestellt werden konnte.

Durch Verseifung von I mit methanol. KOH entsteht unter gleichzeitiger Decarboxylierung 2-Hydroxyphenyl-2-acetylbenzyl-ke-ton (V), welches auch ein Monoacetat gibt. Bei der alkal. Hydrolyse von II bildet sich unter Aufnahme von Wasser und Abgabe von CO₂ ein Produkt der Summenformel C₁₅H₁₀O₃, dessen Konstitution nicht genau festgelegt werden konnte, obwohl auch dieser Körper ein Monoacetat der Zusammensetzung C₁₇H₁₂O₄ gibt.

Auch die Ergebnisse der spektroskopischen Untersuchung von I und seinen Derivaten sprechen für die im Formelbild wiedergegebenen Strukturen.

² W. A. Sagorewsky, N. W. Dudykina und W. L. Ssaweljew, Chem. Zbl. 135/15, 85, Ref. 0841 (1964).



Das NMR-Spektrum von I (10proz. in CDCl_3) zeigt ein Multipl. $\tau = 2,1$ — $3,0$ für 8 arom. H und zwei Singulets $\tau = 3,57$ und $4,40$ für $=\text{CH}_2$.

Beim IR-Spektrum (I) in CH_2Cl_2 liegen die Banden bei $5,80 \mu$ für $\text{C}=\text{O}$ und bei $6,11$, $6,19$, $6,29$ und $6,38 \mu$ für $\text{C}=\text{C}$ und Ringschwingungen.

Das UV-Spektrum (I) in Methanol zeigt Maxima — in $m\mu$ ($\log \epsilon$) — bei 264 ($4,28$), 274 ($4,29$), 303 ($3,95$), 315 ($3,91$) und 350 ($3,63$).

Das NMR-Spektrum von II (8proz. in CDCl_3) zeigt ein Multipl. $\tau = 1,75$ für zwei arom. H neben $\text{C}=\text{O}$ und Multiplets $\tau = 2,1$ — $2,8$ für die 6 übrigen arom. H.

Beim IR-Spektrum (II) in CH_2Cl_2 liegen die Banden bei $5,67 \mu$ für $\text{C}=\text{O}$ (Lacton), bei $6,02 \mu$ für $\text{C}=\text{C}$ und bei $6,25 \mu$ für $\text{C}=\text{O}$ (konjugiert).

Das UV-Spektrum (II) in Methanol ist neutral, sauer und alkalisch identisch und zeigt Maxima — in $m\mu$ ($\log \epsilon$) — bei 261 ($4,36$) und 296 ($4,16$).

Auf Grund dieses Befundes scheint die in Formel Ia wiedergegebene Struktur wahrscheinlicher, denn beim Oxydationsprodukt aus Ib würden nicht zwei arom. H neben C=O-Gruppen zu stehen kommen, wie es das NMR-Spektrum von II anzeigt. Diese Unterscheidung ist nur mit Hilfe der NMR-Spektren möglich, denn der Abbau von Ia bzw. von Ib muß zu identischen Körpern führen.

Das NMR-Spektrum von III (7proz. in CDCl_3) zeigt ein Multipllett $\tau = 1,8 - 3,0$ für 8 arom. H, ein Quartett $\tau = 5,88$ und ein Dublett $\tau = 8,50$ für $\text{CH}-\text{CH}_3$.

Beim IR-Spektrum (III) in KBr liegen die Banden bei $5,87 \mu$ für $\text{C}=\text{O}$ und bei $6,08 \mu$ für $\text{C}=\text{C}$.

Das UV-Spektrum (III) in Methanol zeigt Maxima — in $m\mu$ ($\log \epsilon$) — bei 256 (4,10), 297 (3,93), 309 (3,90) und 323 (3,69).

Da in der Reaktionsgleichung für I weder das Betain noch ein Bruchstück desselben aufscheinen, kommt dem Betain hier nur die Rolle eines basischen Katalysators zu. Diese Annahme gewinnt noch durch die folgenden Versuchsergebnisse an Realität. Das Produkt I ist auch durch bloßes Erhitzen von 4-Hydroxycumarin in Chinolin auf 160° in einer Ausbeute von 7% zugänglich. Setzt man o-Hydroxyacetophenon im Verhältnis 1:1 zu, so steigt die Ausbeute auf 21%. Betain $\cdot \text{HCl}$ und 4-Hydroxycumarin reagieren dagegen bei 230° zum Cumarinylecumarin³. Dieses Produkt ist auch in einer Ausbeute von 49% aus 4-Hydroxycumarin und NH_4Cl (Molverh. 2:3) bei 225° erhältlich. Die Kondensation des 4-Hydroxycumarins führt im sauren Medium also zum Cumarinylecumarin.

Im Zusammenhang mit diesen Beobachtungen sind auch noch die folgenden Versuchsergebnisse bemerkenswert. Erhitzt man 4-Hydroxycumarin in Dimethylsulfoxid (*DMSO*) auf 180° , so bildet sich in 45proz. Ausbeute Dicumarol. Die Identität dieses schon beschriebenen Körpers ergab sich auf Grund des Mischschmp. mit einem auf anderem Wege⁴ synthetisierten Präparat und der Elementaranalyse. Nach Versuchen von H. R. Nace⁵ entsteht beim Erhitzen von *DMSO* neben anderen Produkten auch Paraformaldehyd, was die Bildung von Dicumarol bei der Umsetzung des 4-Hydroxycumarins in Gegenwart von *DMSO* verständlich macht. Da wir erst im späteren Verlauf der hier beschriebenen Versuche die Identität unseres Reaktionsgutes mit Dicumarol erkannten, wurden verschiedene Derivate desselben hergestellt, die sich dann als mit schon beschriebenen identisch erwiesen. Beim Erhitzen mit Essigsäureanhydrid und wasserfr. Natriumacetat entsteht nicht das Acetylderivat des Dicumarols⁴, sondern unter Wasserabspaltung das von C. F. Huebner und Mitarb.⁶ auf anderem Wege synthetisierte 3,3'-Methylen-4,4'-epoxy-

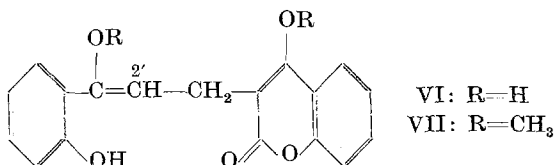
³ H. Junek und E. Ziegler, Mh. Chem. **87**, 218 (1956).

⁴ M. A. Stahmann, C. F. Huebner und K. P. Link, J. biol. Chem. **138**, 513 (1941).

⁵ H. R. Nace und J. J. Monagle, J. org. Chem. **24**, 1792 (1959).

⁶ C. F. Huebner, W. R. Sullivan, M. A. Stahmann und K. P. Link, J. Amer. Chem. Soc. **65**, 2292 (1943).

dicumarin. Bei der milden Verseifung von Dicumarol und 3,3'-Methylen-4,4'-epoxy-dicumarin resultieren identische Körper (VI), die bereits in einem Patent⁷ der *Hoffmann-La Roche* aufscheinen.



Auch der Schmelzpunkt des Dimethyläthers⁸ von Dicumarol stimmt mit dem in der Literatur angegebenen überein.

Unter milden Bedingungen läßt sich der Dicumaroldimethyläther zum 3-Propen- $\Delta^{2',3'}$ -[3'-methoxy-3'-(o-hydroxyphenyl)]-4-methoxycumarin (VII) verseifen.

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der *J. R. Geigy AG*, Basel, durchgeführt, für die wir bestens danken. Besonders danken wir Herrn Dr. *R. W. Schmid* für die Aufnahme und Interpretation der Spektren.

Experimenteller Teil

1. 5H-5-Methylen-6,7-dioxa-benz[a]anthracen-on-(12) (I)

3,2 g 4-Hydroxycumarin und 1,75 g Betain werden unter Zusatz von wenigen Tropfen Wasser verrieben und anschließend 2 Stdn. auf 180° erhitzt. Man reibt den erkalteten Ansatz mit Methanol an und kristallisiert aus Benzol um. Es resultieren 1,2 g (45% d. Th.) gelbe Nadeln vom Schmp. 161°.

C₁₇H₁₀O₃. Ber. C 77,84, H 3,85. Gef. C 77,85, H 3,94.

2. 5H-6,7-Dioxa-benz[a]anthracen-dion-(5,12) (II)

Man löst 0,6 g I in 18 ml siedendem Eisessig und tropft eine Lösung von 1,2 g CrO₃ in 6 ml Eisessig langsam zu. Nach 30 Min. ist die Oxydation beendet. Der Ansatz wird mit Wasser verdünnt und das erhaltene Produkt aus wenig Eisessig umkristallisiert. Farblose Blättchen vom Schmp. 227°, Ausb. 0,46 g (73% d. Th.).

C₁₆H₈O₄. Ber. C 72,73, H 3,05. Gef. C 72,50, H 3,19.

3. 5H-5-Methyl-6,7-dioxa-benz[a]anthracen-on-(12) (III)

0,8 g I, in 80 ml Dioxan—Eisessig (5:3) gelöst, nehmen bei 733 mm Hg und 23° mit 0,1 g PdO als Katalysator 162 ml H₂ auf. Nach Verdünnen mit Wasser fallen 0,5 g (81% d. Th.) III an. Das Produkt kristallisiert aus Methanol in farblosen Blättchen vom Schmp. 147°.

C₁₇H₁₂O₃. Ber. C 77,26, H 4,58. Gef. C 76,85, H 4,69.

⁷ *Hoffmann-La Roche*, Schw. Pat. 231 151 (1944).

⁸ K. *Fuřik*, Z. *Prohaska* und J. *Štrof*, Chem. Listy 45, 488 (1951).

4. Verbindung $C_{18}H_{16}O_4$ (IV)

Man erhitzt 0,45 g III in 5 ml 5proz. methan. KOH eine Stde. lang unter Rückfluß, läßt erkalten und schüttelt anschließend noch eine Stde. mit 2 g Dimethylsulfat. Zur Isolierung von IV wird mit verd. HCl angesäuert. Aus Cyclohexan—Benzol kristallisieren farblose Prismen vom Schmp. 179° . Ausb. 0,14 g (35% d. Th.).

$C_{18}H_{16}O_4$. Ber. C 72,96, H 5,45. Gef. C 72,78, H 5,74.

5. 2-Hydroxyphenyl-2-acetylbenzyl-keton (V)

1 g I wird in 18 ml 12proz. methanol. KOH $\frac{1}{2}$ Stde. am siedenden Wasserbad verseift. Der erkaltete Ansatz wird mit Essigsäure neutralisiert und das dabei anfallende Rohprodukt zunächst mit wenig Eisessig angerieben. Zur Reinigung kristallisiert man aus Eisessig—Wasser um und erhält farblose Nadeln vom Schmp. 170° . Ausb. 0,4 g (40% d. Th.).

$C_{16}H_{14}O_3$. Ber. C 75,57, H 5,55. Gef. C 75,29, H 5,65.

0,2 g V geben beim gelinden Erwärmen mit 3 ml Acetylchlorid ein *Monoacetat*, welches aus Alkohol—Wasser in farblosen Prismen vom Schmp. 141° kristallisiert.

$C_{18}H_{16}O_4$. Ber. C 72,96, H 5,44. Gef. C 72,87, H 5,55.

6. Dicumarol⁴

Man erhitzt 4,8 g 4-Hydroxycumarin in 10 ml DMSO 3 Stdn. auf 180° und kristallisiert das beim Erkalten anfallende Rohprodukt aus Nitrobenzol um. Farblose Prismen vom Schmp. 288° , Ausb. 2,2 g (45% d. Th.).

$C_{19}H_{12}O_6$. Ber. C 67,85, H 3,60. Gef. C 67,71, H 3,82.

7. 3,3'-Methylen-4,4'-epoxy-dicumarin⁶

1 g Dicumarol wird in Ac_2O und wasserfr. Na-Acetat 4 Stdn. unter Rückfluß im Sieden gehalten. Der erkaltete Ansatz wird in Eiswasser gegossen und das Rohprodukt aus Nitrobenzol umkristallisiert. Gelbliche Spieße vom Schmp. 319° , Ausb. 0,6 g (63% d. Th.).

$C_{19}H_{10}O_5$. Ber. C 71,70, H 3,17. Gef. C 71,63, H 3,47.

8. 3-(2-Salicylathyl)-4-hydroxycumarin⁷ (VI)

a) 2,4 g Dicumarol werden in 25 ml 10proz. wäBr. KOH $2\frac{1}{2}$ Stdn. in der Siedehitze verseift. Man säuert nach dem Erkalten mit verd. HCl an und kristallisiert aus Eisessig um. Es resultieren 1,55 g (70% d. Th.) VI vom Schmp. 196° .

b) 0,4 g 3,3'-Methylen-4,4'-epoxy-dicumarin geben nach 2 stdg. Verseifung in 5 ml 20proz. wäBr. KOH in der Siedehitze 0,22 g (55% d. Th.) an VI vom Schmp. 196° .

$C_{18}H_{14}O_5$. Ber. C 69,67, H 4,55. Gef. C 69,60, H 4,58.

9. 3-Propen- $\Delta^{2',3'}$ -[3'-methoxy-3'-(o-hydroxyphenyl)]-4-methoxycumarin (VII)

0,4 g Dicumarol-dimethyläther werden in 10 ml 5proz. wäBr. KOH 2 Stdn. im Sieden gehalten. Man säuert mit verd. HCl an und erhält 0,12 g (32% d. Th.) farblose Spieße, die zur Reinigung aus Alkohol—Wasser umkristallisiert werden. Schmp. 97° (Kofler).

$C_{20}H_{18}O_5$. Ber. C 71,00, H 5,36. Gef. C 71,08, H 5,59.