

Zur Chemie des 4-Oxy-cumarins.

II. Mitteilung: 4'-Oxy-(1,2-pyrono-5',6':3,4-cumarin)-Derivate.

Von

E. Ziegler und H. Junek.

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz.

(Eingelangt am 29. März 1955.)

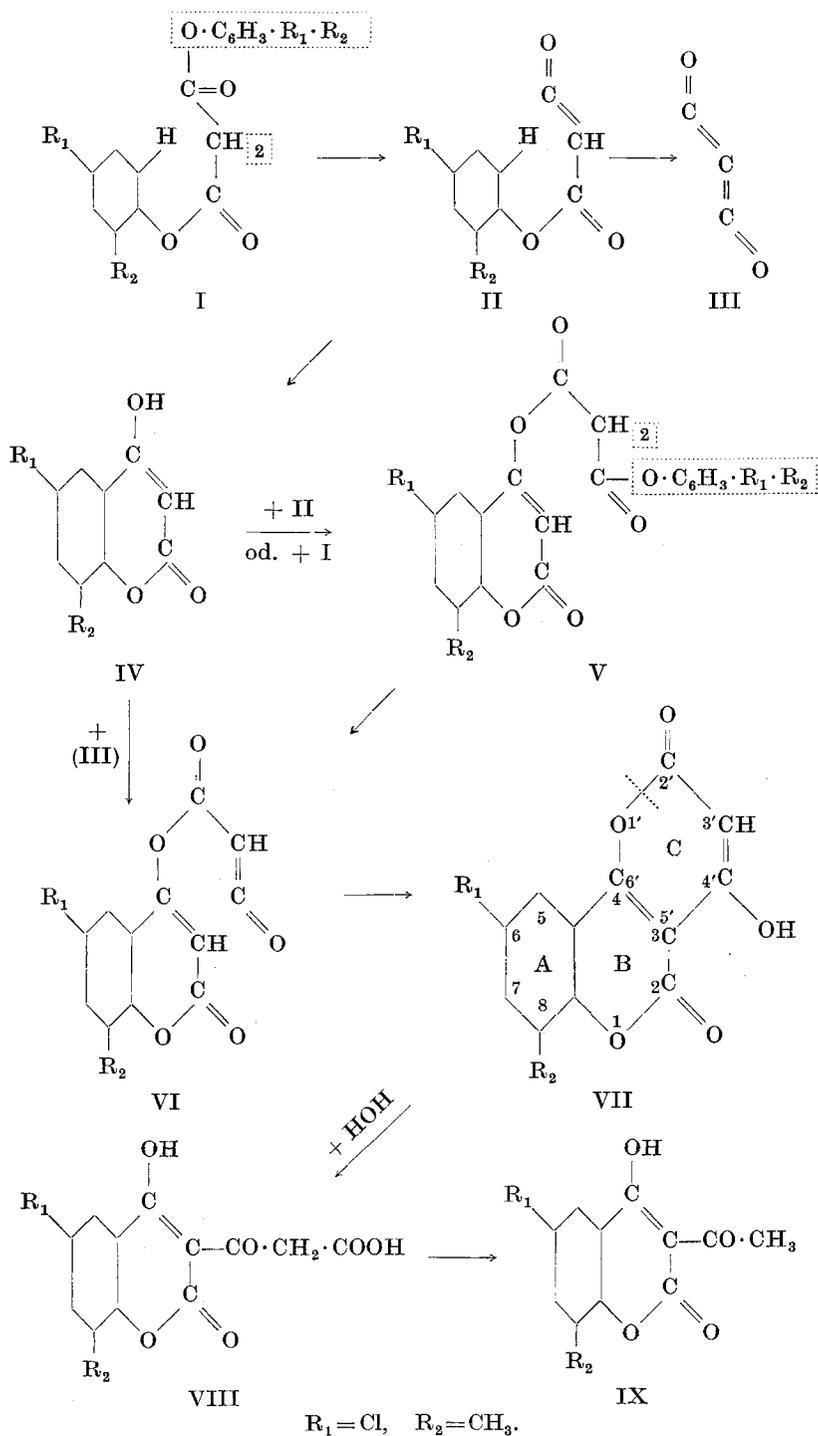
Die von E. Ziegler und H. Junek¹ entdeckte Synthese des 4-Oxy-cumarins und seiner Derivate, die in der Cyclisierung von Malonsäure-diphenylestern mit AlCl_3 besteht, wird ausgebaut. Halogensubstituierte Malonsäure-diphenylester reagieren nach diesem Prinzip ebenfalls zu Derivaten des 4-Oxy-cumarins, aber unter gleichzeitiger Bildung von solchen des 4'-Oxy-(1,2-pyrono-5',6':3,4-cumarins).

Die in der I. Mitteilung¹ dieser Reihe beschriebene Synthese des 4-Oxy-cumarins und seiner Derivate gelingt recht glatt mittels AlCl_3 aus Malonsäure-diphenyl-estern bei Temperaturen um 180° .

Nicht so einfach verlaufen, wie hier gezeigt werden soll, Cyclisierungsreaktionen gleicher Art mit Malonsäure-(halogen-phenol)-diestern. So bildet sich aus Malonsäure-(2-methyl-4-chlorphenol)-diester (I) nur in 40%iger Ausbeute ein Gemisch von Verbindungen, das zu vier Fünftel aus 4-Oxy-6-chlor-8-methyl-cumarin (IV) und der Rest aus 3-Acetyl-4-oxy-6-chlor-8-methyl-cumarin (IX) und 4'-Oxy-6-chlor-8-methyl-(1,2-pyrono-5',6':3,4-cumarin)² (VII) besteht. Dieser Befund läßt vermuten, daß primär aus I durch intramolekulare Abspaltung von Phenol der Ketenerster II entsteht. Die Bildung von II kann auch das Ausbleiben der Friesschen Verschiebung erklären.

¹ Mh. Chem. 86, 29 (1955).

² Herrn Dr. R. Ostertag, Beilstein-Institut, Höchst, danken wir für die Aufstellung der Nomenklatur.



Der Ketenester II erfährt nun durch Protonenwanderung einen Ringschluß zu IV, welcher Vorgang aber durch die Wirkung des m-ständigen Chlors gehemmt ist. Diese Hemmung bewirkt 1. vielleicht einen Zerfall von II zu Kohlensuboxyd III, das eventuell neuerlich eingreift oder sich polymerisiert (Verlust!), und 2. die Umsetzung von überschüssigem Ketenester II mit IV zu dem gemischten Ester V. Letzterer reagiert nun nach dem bereits geschilderten Prinzip über VI zu VII.

Zu gleichen Resultaten führen die Versuche mit den Bis-malonsäureestern des 4-Chlor-, 4-Brom- und 3,4-Dichlor-phenols (siehe exper. Teil). Eine scheinbare Ausnahme bildet der Malonsäure-(2,4-dichlor-phenol)-diester, der bei der Behandlung mit AlCl_3 nur das entsprechende Pyrono-cumarin liefert. Dies ist jedoch verständlich, da hier der Wasserstoff infolge der zwei m-ständigen Chloratome besonders schwer beweglich ist. Das sich sicherlich primär bildende 6,8-Dichlor-4-oxy-cumarin wird durch den im großen Überschuß vorhandenen Dichlorketenester sofort gebunden und zum Pyrono-cumarin umgebaut.

Charakteristisch für alle Pyrono-cumarine ist ihre Farbreaktion (orange bis rotviolett) in Alkohol oder Dioxan mit wäßriger FeCl_3 -Lösung, deren Zustandekommen wohl auf die räumliche Lagerung der OH- (Ring C) zur CO-Gruppe (Ring B) zurückzuführen ist.

Den Grundkörper dieser neuen Körperklasse, das 4'-Oxy-(1,2-pyrono-5',6':3,4-cumarin) haben wir ebenfalls synthetisiert, darüber soll bald berichtet werden.

Experimenteller Teil.

(Mikroelementaranalysen: R. Kretz.)

1. Malonsäure-(2-methyl-4-chlorphenol)-diester* und AlCl_3 .

Der Malonsäureester wird mit AlCl_3 (1:2) 15 Min. auf 180° erhitzt, dann die Schmelze zersetzt und wasserdampfdestilliert. Nach Umfällen des Rohproduktes aus NaOH-HCl und Anreiben mit Alkohol wird es aus Nitrobenzol (1 g aus 10 ml) kristallisiert. Die weitere Reinigung erfolgt aus Tetrachloräthan. Nadeln vom Schmp. 280° , Ausbeute etwa 25 bis 30%. Auf Grund der Elementaranalyse liegt das 4-Oxy-6-chlor-8-methyl-cumarin vor.

$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}_3\text{Cl}$. Ber. C 57,02, H 3,35. Gef. C 57,24, H 3,37.

Das nach Abtrennung des beschriebenen 4-Oxy-cumarin-Derivats erhaltene Nitrobenzolfiltrat wird der H_2O -Dampfdestillation unterworfen und der dabei verbleibende kristalline Niederschlag mit heißem Cyclohexan behandelt. Der darin unlösliche Anteil ist das 4'-Oxy-6-chlor-8-methyl-(1,2-pyrono-5',6':3,4-cumarin), das, aus Dioxan-Wasser gereinigt, bei 212 bis 213° schmilzt. Balken, deren alkohol. Lösung mit FeCl_3 eine rote Farbreaktion geben.

$\text{C}_{13}\text{H}_7\text{O}_5\text{Cl}$. Ber. C 56,03, H 2,53. Gef. C 56,33, H 2,68.

* Die mit einem Sternchen versehenen Ester wurden in den Laboratorien der J. R. Geigy A. G. (Basel) synthetisiert.

Aus der heißen Cyclohexanlösung kristallisiert dann allmählich das *3-Acetyl-4-oxy-6-chlor-8-methyl-cumarin* aus. Aus Alkohol lange Nadeln vom Schmp. 170°.

$C_{12}H_9O_4Cl$. Ber. C 57,04, H 3,74. Gef. C 57,18, H 3,74.

2. Malonsäure-(4-chlorphenol)-diester* und $AlCl_3$.

1 Mol des Esters wird mit der doppelmolaren Menge $AlCl_3$ 15 Min. auf 180° erhitzt. Nach der üblichen Art der Aufarbeitung unterwirft man das Rohprodukt der H_2O -Dampfdestillation und filtriert. Aus dem Filtrat scheidet sich eine kleine Menge feiner Kristallnadeln ab (wahrscheinlich *3-Acetyl-4-oxy-6-chlor-cumarin*). Das Hauptprodukt wird nun durch fraktionierte Kristallisation aus Nitrobenzol (17 ml auf 1 g) in 2 Bestandteile zerlegt. Die 1. Fraktion bis zirka 40° ist das *6-Chlor-4-oxy-cumarin*, das, aus Nitrobenzol oder Tetrachloräthan weitergereinigt, bei 264° schmilzt. Gelbliche Spieße, Ausbeute etwa 50%.

$C_9H_5O_3Cl$. Ber. C 54,98, H 2,56. Gef. C 54,81, H 2,60.

Der 2. Anteil, der aus der erkalteten Nitrobenzollösung nach etwa 12 Stdn. anfällt, stellt das *4'-Oxy-6-chlor-(1,2-pyrano-5',6' : 3,4-cumarin)* dar. Aus sehr wenig Nitrobenzol farblose Plättchen vom Schmp. 267°; Ausbeute 6 bis 10%. $FeCl_3$ -Reaktion in Dioxan-Alkohol rötlich.

$C_{12}H_5O_5Cl$. Ber. C 54,46, H 1,90, Cl 13,40. Gef. C 54,56, H 2,05, Cl 13,28.

3. Malonsäure-(4-bromphenol)-diester* und $AlCl_3$.

(Bearbeitet mit *J. Wildgrube*.)

Der entsprechende Ester wird mit $AlCl_3$ 15 Min. auf 180° erhitzt, die Schmelze zersetzt und das Rohprodukt der H_2O -Dampfdestillation unterworfen. Aus dem abgetrennten Wasser scheidet sich in geringer Menge das *3-Acetyl-6-brom-4-oxy-cumarin* ab. Aus Eisessig gelbliche Balken vom Schmp. 196 bis 197°.

$C_{11}H_{17}O_4Br$. Ber. C 46,67, H 2,49. Gef. C 46,82, H 2,65.

Das, wie beschrieben, vorgereinigte Rohprodukt (55%ige Ausbeute) wird mit Benzol angerieben und dann aus Nitrobenzol kristallisiert. Die anfallenden Nadeln, die aus Nitrobenzol oder Dioxan weiter gereinigt werden, schmelzen bei 276° und erweisen sich als *6-Brom-4-oxy-cumarin*³ (90% des Rohproduktes).

$C_9H_5O_3Br$. Ber. C 44,84, H 2,09, Br 33,15. Gef. C 44,98, H 2,25, Br 33,13

Dieses Präparat ist (allerdings nur als Rohprodukt) bereits von *Ch. F. Huebner* und *K. P. Link*³ aus Brom-acetylsalicylsäure-methylester aufgebaut worden. Schmp. und Mischschmp. beweist die Identität der Präparate.

Aus dem oben erwähnten nitrobenzol. Filtrat fällt nach Zugabe von Alkohol und Petroläther das *4'-Oxy-6-brom-(1,2-pyrano-5',6' : 3,4-cumarin)* in Nadeln an. Aus Dioxan Nadeln, aus Amylacetat Plättchen vom Schmp. 250°.

$C_{12}H_5O_5Br$. Ber. C 46,63, H 1,64. Gef. C 46,76, H 1,76.

³ *J. Amer. Chem. Soc.* **66**, 656 (1944).

4. Malonsäure-(3,4-dichlorphenol-diester* und $AlCl_3$.

Der Malonester wird mit $AlCl_3$ 15 Min. auf 180° , dann noch 10 Min. auf 190° erhitzt. Die Reaktionsmasse wird dabei flüssig und nimmt eine rötliche Färbung an. Nach der üblichen Vorreinigung durch H_2O -Dampfdestillation (dabei werden wenige Kristalle gewonnen, die wahrscheinlich das 3-Acetyl-4-oxy-6,7-dichlor-cumarin darstellen) kristallisiert man fraktioniert aus Nitrobenzol (20 ml pro 1 g). Das aus der bis 40° abgekühlten Lösung anfallende Produkt unterwirft man einer weiteren Reinigung durch Kristallisation aus Nitrobenzol oder Tetrachloräthan. Lange farblose Nadeln vom Schmp. 269° ; Ausbeute über 50% an 4-Oxy-6,7-dichlor-cumarin.

$C_9H_4O_3Cl_2$. Ber. C 46,78, H 1,74. Gef. C 46,77, 46,81, H 1,83, 1,88.

Durch Acetylieren mit Essigsäureanhydrid (3 Stdn.) erhält man aus dem soeben beschriebenen Produkt das 4-Acetoxy-6,7-dichlor-cumarin. Aus verd. Essigsäure bzw. Tetrachlorkohlenstoff Nadeln vom Schmp. 145 bis 147° .

$C_{11}H_6O_4Cl_2$. Ber. C 48,37, H 2,21. Gef. C 48,57, H 2,41.

Aus dem oben verbleibenden Nitrobenzolfiltrat scheidet sich nach längerem Stehen das 4'-Oxy-6,7-dichlor-(1,2-pyrono-5',6' : 3,4-cumarin) in gelblichen Plättchen ab. Aus Nitrobenzol gereinigt, Schmp. 262° ; $FeCl_3$ -Reaktion in Alkohol-Dioxan rot; Ausbeute etwa 40%, bezogen auf das Gesamtrohprodukt.

$C_{12}H_4O_5Cl_2$. Ber. C 48,18, H 1,35, Cl 23,71. Gef. C 48,27, H 1,42, Cl 23,30.

Die Acetylierung mit Essigsäureanhydrid (3 Stdn.) führt zum 4'-Acetoxy-6,7-dichlor-(1,2-pyrono-5',6' : 3,4-cumarin). Aus Benzol oder Toluol gelbliche Balken vom Schmp. 240° .

$C_{14}H_6O_6Cl_2$. Ber. C 49,29, H 1,77. Gef. C 49,47, H 1,94.

5. Malonsäure-(2,4-dichlorphenol)-diester* und $AlCl_3$.

16 g des Esters werden mit 10,8 g $AlCl_3$ 20 Min. auf 185° erhitzt. Das nach der H_2O -Dampfdestillation erhaltene Rohprodukt wird 2mal mit Alkohol angerieben und dann aus Eisessig- H_2O bzw. Dioxan umkristallisiert. Stäbchen vom Schmp. $232,5^\circ$; Rohausbeute 40%, $FeCl_3$ -Reaktion gelbbraun.

$C_{12}H_4O_5Cl_2$. Ber. C 48,18, H 1,35, Cl 23,71.
Gef. C 48,04, 48,37, H 1,65, 1,52, Cl 23,25.

Es liegt demnach das 4'-Oxy-6,8-dichlor-(1,2-pyrono-5',6' : 3,4-cumarin) vor, dessen Acetat bei 200 bis 201° schmilzt. 4'-Acetoxy-6,8-dichlor-(1,2-pyrono-5',6' : 3,4-cumarin) kristallisiert aus verd. Essigsäure in bräunlichen Nadeln.

$C_{14}H_6O_6Cl_2$. Ber. C 49,39, H 1,77. Gef. C 49,66, H 1,98.

Aus dem erwähnten H_2O -Dampfdestillat scheidet sich 3-Acetyl-4-oxy-6,8-dichlor-cumarin ab. Aus verd. Essigsäure hellbraune rhombische Plättchen vom Schmp. $194,6^\circ$. Ausbeute 0,6 g.

$C_{11}H_6O_4Cl_2$. Ber. C 48,38, H 2,22. Gef. C 48,64, H 2,34.

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