

NARSINH MULJIBNAI SHAH und PARMANAND MAGANLAL SHAH

Hydroxy-acyl-cumarone, I

Friessche Verschiebung von 6-Acyloxy-3-methyl-cumaronen

Aus dem Department of Chemistry, St. Xavier's College, Ahmedabad-9, India

(Eingegangen am 19. Juni 1959)

Die Friessche Verschiebung verschiedener 6-Acyloxy-3-methyl-cumarone wird untersucht. Während die Acetyl-, Propionyl- und Butyrylgruppe in die 2-Stellung des Cumaronsystems wandert, liefert die 6-Benzoyloxyverbindung kein Ketoprodukt.

Eine Durchmusterung der Literatur läßt erkennen, daß die Friessche Verschiebung verschiedener Acyloxy-cumarine und ihrer Abkömmlinge in den letzten Jahren umfassend studiert worden ist¹⁻⁷⁾. Dagegen hat dieser Reaktionstyp bei Acyloxy-cumaronen (-benzofuranen) nur wenig Aufmerksamkeit gefunden, obwohl Hydroxy-acyl-cumarone mit freier Hydroxygruppe ein nützliches Ausgangsmaterial von synthetischem Wert für den Aufbau von Furan-, Pyron- und anderen verwandten Ringssystemen darstellen. Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, die Umlagerung von Acyloxy-cumaronen unter den Bedingungen der Fries-Reaktion zu studieren sowie Hydroxy-acyl-cumarone mit freier Hydroxygruppe zu synthetisieren. Eine Reihe von *O*-Acylderivaten des 6-Hydroxy-3-methyl-cumarons unterwarfen wir zu diesem Zweck der Friesschen Reaktion unter verschiedenen Bedingungen. Die hierbei gewonnenen Ergebnisse bilden den Inhalt dieser Mitteilung.

A. FRIESSCHE VERSCHIEBUNG VON 6-ACETOXY-3-METHYL-CUMARON

6-Acetoxy-3-methyl-cumaron (Ia) lieferte, mit wasserfreiem Aluminiumchlorid vermischt und auf verschiedene abgestufte Temperaturen erhitzt, kein definiertes Ketoprodukt. LIMAYES Angabe⁸⁾, daß er auf diese Weise 6-Hydroxy-7-acetyl-3-methyl-cumaron (IIa) zusammen mit einer ohne weitere Daten erwähnten Verbindung vom Schmp. 190° erhalten habe, können wir trotz mehrfacher Versuche nicht bestätigen. Wir variierten daher die Bedingungen dieser Reaktion. So wiederholten wir sie auch bei Raumtemperatur mit Nitrobenzol als Lösungsmittel und erhielten ein kristallines Produkt vom Schmp. 179–180°, das sich als Ketoverbindung erwies.

¹⁾ D. B. LIMAYE, Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 375 [1932]; **67**, 12 [1934].

²⁾ D. B. LIMAYE, Rasayanam **1**, 20 [1936]; C. A. **31**, 2206/07 [1937].

³⁾ S. M. SETHNA, N. M. SHAH und R. C. SHAH, J. chem. Soc. [London] **1938**, 228; N. M. SHAH und R. C. SHAH, ebenda **1938**, 1424.

⁴⁾ C. V. DELIWALA und N. M. SHAH, J. chem. Soc. [London] **1939**, 1250.

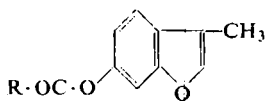
⁵⁾ V. M. THAKOR und N. M. SHAH, J. Indian chem. Soc. **23**, 199ff. [1946]; C. A. **41**, 2406 [1947].

⁶⁾ R. D. DESAI und C. K. MAVANI, Proc. Indian Acad. Sci. **15A**, 1, 11 [1942]; C. A. **36**, 6150/51 [1942].

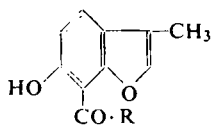
⁷⁾ D. N. SHAH und N. M. SHAH, J. org. Chemistry **19**, 1681 [1954].

⁸⁾ l. c. ²⁾, S. 48.

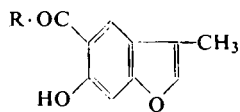
Da eine *meta*-Wanderung der Acetylgruppe bei der Fries-Reaktion sehr unwahrscheinlich ist, wurde zunächst geprüft, ob unsere Verbindung 6-Hydroxy-7-acetyl-3-methyl- (IIa) oder 6-Hydroxy-5-acetyl-3-methyl-cumaron (IIIa) sein konnte.



I (a-d)



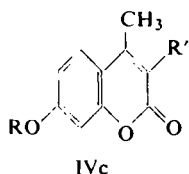
II (a-d)



III (a-d)

a; R = CH₃ b: R = C₂H₅ c: R = C₃H₇ d: R = C₆H₅

IIa stellten wir auf folgendem eindeutigen Weg her:

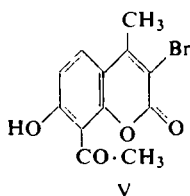


IVc

IVa: R = R' = H

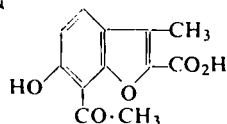
IVb: R = H; R' = Br

IVc: R = CH₃·CO; R' = Br



V

IIa



VI

Die aus 4-Methyl-umbelliferol (IVa) durch Bromierung nach V. J. DALVI und S. SETHNA⁹⁾ gewonnene 3-Bromverbindung IVb wurde acetyliert. Aus der Acetoxyverbindung IVc erhielten wir durch Friessche Verschiebung 3-Brom-7-hydroxy-8-acetyl-4-methyl-cumarin (V)¹⁰⁾, welches, mit Natriumcarbonat hydrolysiert, neben IIa vom Schmp. 112° 6-Hydroxy-7-acetyl-3-methyl-cumarilsäure (VI) lieferte. Das Syntheseprodukt IIa unterschied sich beträchtlich von unserem Umlagerungsprodukt, so daß diesem nicht die Konstitution IIa zukommen kann. Damit ist erwiesen, daß die Acetylgruppe nicht in die 7-Stellung als eine der beiden freien *o*-Stellungen gewandert ist. Dieser Befund wird indirekt auch dadurch gestützt, daß die Umlagerung im vorliegenden Fall bei Raumtemperatur erfolgt, während die Friessche Verschiebung in die *o*-Stellung im allgemeinen höhere Temperaturen erfordert.

Die Alternativmöglichkeit, daß das Umlagerungsprodukt 6-Hydroxy-5-acetyl-3-methyl-cumaron (IIIa) sein könnte, schlossen wir ebenfalls durch direkten Vergleich mit einem nach R. D. DESAI und S. A. HAMID¹¹⁾ synthetisierten, authentischen Produkt dieser Konstitution aus.

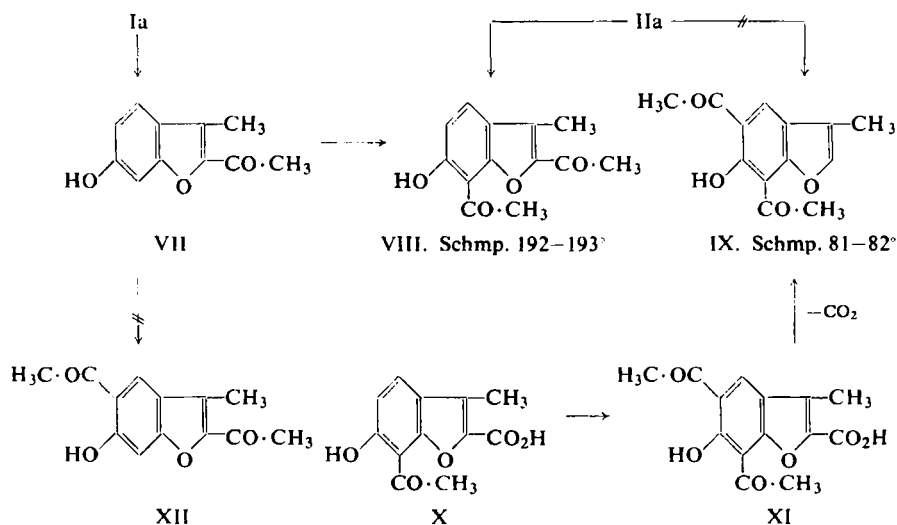
Daher hielten wir nun eine Wanderung der Acetylgruppe in die 2-Stellung des Furanrings für wahrscheinlich. Um die so für unser Fries-Produkt vermutete Konstitution VII des 6-Hydroxy-2-acetyl-3-methyl-cumarons eindeutig bestätigen zu können, behandelten wir die 7-Acetylverbindung IIa unter den Bedingungen der

⁹⁾ J. Indian chem. Soc. **26**, 359 [1949]; C. A. **44**, 3492 [1950].

¹⁰⁾ C. C. PATEL, Dissertat. Univ. Bombay 1952.

¹¹⁾ Proc. Indian Acad. Sci. **6A**, 185 [1937]; C. A. **32**, 1254 [1938].

Friedel-Crafts-Reaktion mit Acetylchlorid. Wir erhielten hierbei ein Diketon vom Schmp. 192–193°, für das die Konstitution VIII oder IX möglich war:



IX synthetisierten wir auf unabhängigem Weg, ausgehend von 6-Hydroxy-7-acetyl-3-methyl-cumarilsäure (X) mit unzweifelhaft schon besetzter 2-Stellung. Ihre Acetylierung unter Friedel-Crafts-Bedingungen ergab die 5,7-Diacetyl-cumarilsäure XI, die durch Decarboxylierung in 6-Hydroxy-5,7-diacetyl-3-methyl-cumaron (IX) vom Schmp. 81–82° überging. Somit hat die Friedel-Crafts-Acetylierung von IIa augenscheinlich zu VIII geführt.

Schließlich acetylierten wir unser durch Friessche Verschiebung aus Ia gewonnenes Produkt nach Friedel-Crafts und isolierten hierbei ebenfalls ein Diketon vom Schmp. 192–193°, für das noch die Konstitutionen VIII und XII offen bleiben. Im Gemisch mit VIII schmolz es jedoch ohne Depression, hierdurch die Alternative XII ausschließend.

Somit hat die Friessche Verschiebung von 6-Acetoxy-3-methyl-cumaron (Ia) unter Wanderung der Acetylgruppe in die 2-Stellung eindeutig zu VII geführt.

Angeichts der nach Vorstehendem erzielten, interessanten Ergebnisse dehnten wir unsere Untersuchung auch auf andere 6-Acyloxy-3-methyl-cumarone I aus. Wir unterwarfen 6-Propionyloxy- (Ib) und 6-Butyryloxy-3-methyl-cumaron (Ic) ähnlich wie Ia der Fries-Reaktion. Die Konstitution der als Umlagerungsprodukte erhaltenen Propionyl- bzw. Butyrylverbindung erwies sich analog derjenigen der 2-Acetylverbindung VII und gründet sich auf ähnliche Umsetzungen, wie oben beschrieben.

6-Benzoyloxy-3-methyl-cumaron (Id) gab trotz Variation der Reaktionsbedingungen kein Ketoprodukt. Es ist wohl bekannt, daß die Aroylgruppe in mehreren Beispielen der Fries-Reaktion ein von aliphatischen Acylgruppen abweichendes Verhalten zeigte.

Es ist noch auf die interessante Tatsache hinzuweisen, daß die Friedel-Crafts-Acylierung von 6-Hydroxy-3-methyl-cumaron zum gleichen Ketoprodukt führt wie die Friessche Verschiebung der 6-Acyloxy-3-methyl-cumarone.

Die Wanderung der Acylgruppe in die 2-Stellung der Cumaronmolekel, die somit den freien *ortho*-Positionen in deren Benzolteil vorgezogen wird, ist beachtenswert und hat bei den Cumarinen keine Analogie in einer entsprechenden Wanderung in den Pyronteil.

Wir danken Dr. T. S. GORE, University Department of Chemical Technology, Bombay, für die Ausführung einiger Mikroanalysen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE¹²⁾

6-Hydroxy-3-methyl-cumaron und 6-Hydroxy-3-methyl-cumarilsäure: 10 g 3-Chlor-7-hydroxy-4-methyl-cumarin¹³⁾ erhitze man mit 200 ccm 10-proz. Natriumcarbonatlösung 4 Stdn. auf dem Wasserbad. Mit fortschreitender Reaktion ging das Cumarin langsam in Lösung, und es erfolgte Braunfärbung. Ein im Kolbenhals abgeschiedenes kristallines Produkt vom Schmp. 103° wurde gesammelt. Man kühlte diese Lösung, filtrierte weitere abgeschiedene Substanz ab, wusch mit Wasser und arbeitete das Filtrat getrennt auf.

Die feste Substanz ergab, aus heißem Wasser umkristallisiert, 2,5 g lange Nadeln vom Schmp. 103–104° (Lit.: Schmp. 97°¹⁴⁾; 103°¹³⁾). Mit alkoholischer Eisen(III)-chloridlösung entstand eine blaßgrüne, mit konz. Schwefelsäure eine violette Färbung.

Das alkalische Filtrat schied nach dem Ansäuern ein festes Produkt ab, das abfiltriert und mit Natriumhydrogencarbonatlösung behandelt wurde. Die durch Ansäuern der Hydrogencarbonatlösung gewonnene Säure kristallisierte aus heißem Wasser in bräunlichen Nadeln vom Schmp. 225° (Zers.); Ausb. 1.5 g. Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid blutrot, mit konz. Schwefelsäure violett. Lit.¹³⁾: Schmp. 226°.

Führte man die Hydrolyse des Cumarins durch 5stdg. Erhitzen mit 5-proz. Natronlauge aus, so erhielt man kein Cumaron, sondern ausschließlich 7 g der Cumarilsäure.

Friessche Verschiebung von 6-Acetoxy-3-methyl-cumaron (Ia)

6-Acetoxy-3-methyl-cumaron (Ia): 6-Hydroxy-3-methyl-cumaron behandelte man mit Acetanhydrid in Gegenwart von geschmolzenem Natriumacetat 3 Stdn. auf dem Wasserbad. Übliche Aufarbeitung ergab die Acetoxyverbindung Ia, die aus verd. Äthanol in farblosen Plättchen vom Schmp. 63–64° kristallisierte.

$C_{11}H_{10}O_3$ (190.2) Ber. C 69.46 H 5.26 Gef. C 69.20 H 5.10

6-Hydroxy-2-acetyl-3-methyl-cumaron (VII)

a) *Durch Friessche Verschiebung aus Ia:* 1 g Ia gab man zu einer Lösung von 3 g wasserfreiem Aluminiumchlorid in 15 ccm trockenem Nitrobenzol und beließ die Reaktionsmischung, durch ein Calciumchloridrohr vor Feuchtigkeit geschützt, über Nacht bei Raumtemperatur. Man setzte sodann Eis und 5 ccm konz. Salzsäure zu und entfernte das Nitrobenzol durch Wasserdampfdestillation. Den flüssigen Destillationsrückstand filtrierte man noch heiß von

¹²⁾ Einige der hier beschriebenen Versuche wurden im Chemistry Department of M. R. Science Institute, Gujarat College, Ahmedabad-6, ausgeführt.

¹³⁾ H. v. PECHMANN und E. HANKE, Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 358 [1901].

¹⁴⁾ H. HANTZSCH, Ber. dtsch. chem. Ges. **19**, 2930 [1886].

teerigen Verunreinigungen ab. In der Kälte schied das Filtrat grünliche kurze Nadelchen vom Schmp. 179—180° ab.

$C_{11}H_{10}O_3$ (190.2) Ber. C 69.46 H 5.26 Gef. C 69.30 H 5.13

Die Substanz löst sich in Alkali ohne Fluoreszenz mit gelber Farbe und gibt mit Äthanol-Eisen(III)-chloridlösung grüne Farbreaktion.

Versuche, die geschilderte Friessche Verschiebung durch Erhitzen des Acetoxy-cumarins mit wasserfreiem Aluminiumchlorid auf verschiedene Temperaturen *ohne Lösungsmittel* zu erzielen, blieben erfolglos: wir erhielten kein Ketoprodukt.

Das *O-Acetyl*derivat, hergestellt wie üblich, kristallisierte aus verd. Äthanol in farblosen Nadeln vom Schmp. 105—106°.

$C_{13}H_{12}O_4$ (232.2) Ber. C 67.24 H 5.17 Gef. C 67.12 H 5.21

Das *O-Benzoyl*derivat, gewonnen nach SCHOTTEN-BAUMANN, kristallisierte aus Äthanol in Büscheln gelblicher Nadeln vom Schmp. 103°.

$C_{18}H_{14}O_4$ (294.3) Ber. C 73.47 H 4.75 Gef. C 73.08 H 4.96

Semicarbazon: Aus Äthanol blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 251—252° (Zers.).

$C_{12}H_{13}N_3O_3$ (247.2) Ber. N 17.00 Gef. N 16.82

b) *Durch Friedel-Crafts-Acetylierung*: 6-Hydroxy-3-methyl-cumaron lieferte mit *Acetylchlorid* ein Ketoprodukt, das sich mit dem nach a) gewonnenen Umlagerungsprodukt durch Mischprobe als identisch erwies.

6-Hydroxy-2.7-diacetyl-3-methyl-cumaron (VIII)

a) *Durch Friedel-Crafts-Acetylierung von 6-Hydroxy-7-acetyl-3-methyl-cumaron (IIa)*: Einer Lösung von 2 g wasserfreiem Aluminiumchlorid in 10 ccm trockenem Nitrobenzol setzte man zunächst 1 g *IIa*, sodann unter kräftigem Schütteln 1 ccm *Acetylchlorid* zu und beließ die Mischung, verschlossen mit einem Calciumchloridrohr, über Nacht. Der nach Entfernen des Nitrobenzols durch Wasserdampfdestillation verbliebene feste Rückstand wurde abgepreßt, mit Wasser gewaschen und aus Eisessig umkristallisiert: lange gelbliche Nadeln vom Schmp. 192—193°.

$C_{13}H_{12}O_4$ (232.2) Ber. C 67.40 H 5.17 Gef. C 67.23 H 5.00

b) *Durch Friedel-Crafts-Acetylierung des Fries-Produktes VII*: 1 g des durch Friessche Verschiebung aus *Ia* gewonnenen Umlagerungsproduktes *VII* behandelte man in Nitrobenzollösung von 2 g wasserfreiem Aluminiumchlorid mit 1 ccm *Acetylchlorid*. Man beließ das durch ein Calciumchloridrohr geschützte Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur und arbeitete auf, wie vorstehend. Das feste Produkt ergab, aus Eisessig umkristallisiert, gelbliche Nadeln vom Schmp. und Misch-Schmp. mit dem nach a) erhaltenen Produkt 192—193°.

6-Hydroxy-5.7-diacetyl-3-methyl-cumarilsäure (*XI*): 1 g 6-Hydroxy-7-acetyl-3-methyl-cumarilsäure (*X*) wurde unter Friedel-Crafts-Bedingungen acetyliert, wie vorstehend beschrieben. Das bei der Aufarbeitung erhaltene feste Produkt behandelte man mit Natriumhydrogencarbonatlösung, schied die gelöste Säure durch Ansäuern wieder ab, filtrierte und kristallisierte sie zweimal aus Eisessig um: gelbe Nadeln vom Schmp. 250° (Zers.).

$C_{14}H_{12}O_6$ (276.2) Ber. Äquiv.-Gew. 276 Gef. Äquiv.-Gew. 274*)

*) Silbersalz-Methode

6-Hydroxy-5.7-diacetyl-3-methyl-cumaron (*IX*): Die vorstehende Säure *XI* erhitze man in einem Reagenzglas über ihren Schmp. Ein im oberen Teil des Glases sich abscheidendes

festes Produkt schmolz bei 81–82°, ebenso der braune Rückstand nach Kristallisation aus Äthanol. Im Gemisch mit 6-Hydroxy-2.7-diacetyl-3-methyl-cumaron (VIII) war der Schmp. beträchtlich erniedrigt. Mit alkohol. Eisen(III)-chloridlösung tiefgrüne Farbreaktion.

Friessche Verschiebung von 6-Propionyloxy-3-methyl-cumaron (1b)

6-Propionyloxy-3-methyl-cumaron (1b): Durch Erhitzen von *6-Hydroxy-3-methyl-cumaron* mit *Propionsäure-anhydrid* in Gegenwart von Pyridin. Aus verd. Äthanol farblose Plättchen vom Schmp. 70°.

6-Hydroxy-2-propionyl-3-methyl-cumaron (entspr. VII): 1 g 1b unterwarf man in gleicher Weise wie die Acetoxyverbindung Ia in einer Lösung von 2 g Aluminiumchlorid in 10 ccm Nitrobenzol der Friesschen Verschiebung. Das Umlagerungsprodukt kristallisierte aus Wasser in Nadeln vom Schmp. 160–161°.

$C_{12}H_{12}O_3$ (204.2) Ber. C 70.60 H 5.88 Gef. C 70.31 H 5.52

Das *O-Acetylderivat* kristallisierte aus Äthanol in langen farblosen Nadeln vom Schmp. 124°.

$C_{14}H_{14}O_4$ (246.3) Ber. C 68.22 H 5.73 Gef. C 68.01 H 5.82

Das *O-Methylderivat*, gewonnen nach der Methyljodid/Aceton/Kaliumcarbonat-Methode, kristallisierte aus Äthanol in farblosen Nadeln vom Schmp. 86–87°.

$C_{13}H_{14}O_3$ (218.2) Ber. C 71.55 H 6.42 Gef. C 71.23 H 6.35

Semicarbazon: Gelbe Würfel aus Äthanol, Schmp. 208–209°.

$C_{13}H_{15}N_3O_3$ (261.3) Ber. N 16.09 Gef. N 16.01

Friessche Verschiebung von 6-Butyryloxy-3-methyl-cumaron (1c)

6-Butyryloxy-3-methyl-cumaron (1c), aus der Hydroxyverbindung mit Buttersäure-anhydrid analog Ia bereitet, kristallisierte aus verd. Äthanol in kurzen gelblichen Nadeln vom Schmp. 45°.

6-Hydroxy-2-butyryl-3-methyl-cumaron (entspr. VII): 1c unterwarf man wie Ia der Friesschen Verschiebung. Das Umlagerungsprodukt kristallisierte aus heißem Wasser in bräunlichen Nadeln vom Schmp. 124°.

$C_{13}H_{14}O_3$ (218.2) Ber. C 71.55 H 6.42 Gef. C 71.25 H 6.12

O-Acetylderivat: Schmp. 85–86° (aus Eisessig).

$C_{15}H_{16}O_4$ (260.3) Ber. C 69.23 H 6.15 Gef. C 69.10 H 5.94

Das *O-Methylderivat*, bereitet wie oben, kristallisierte aus 50-proz. Äthanol. Schmp. 93–94°.

$C_{14}H_{16}O_3$ (232.3) Ber. C 72.41 H 6.92 Gef. C 72.14 H 6.78

Die *Friedel-Crafts-Acylierung* von *6-Hydroxy-3-methyl-cumaron*, mittels *Propionsäure-* bzw. *Buttersäure-anhydrids* unter den oben beschriebenen Bedingungen ausgeführt, ergab die mit den Fries-Umlagerungsprodukten identischen Verbindungen.