

Enolether, XVIII¹⁾

Eine einfache Synthese von Cumarinen

Thomas Ziegler, Hans Möhler²⁾ und Franz Effenberger*Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart,
Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

Eingegangen am 7. Oktober 1986

Aus 3-Ethoxyacryloylchlorid (1) und Phenolen 2 entstehen in siedendem 1,2-Dichlorethan 3-Ethoxyacrylsäure-arylester 3, die sich mit konz. $\text{H}_2\text{SO}_4/10\% \text{SO}_3$ bei 0°C in guten Ausbeuten zu Cumarinen 9 cyclisieren lassen. Die 3-Ethoxyacrylsäure-methoxyphenylester 3d und 3k cyclisieren unter diesen Bedingungen nicht, lassen sich jedoch mit $\text{POCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ bei Raumtemperatur ebenfalls in guten Ausbeuten in die entsprechenden Cumarine 9d und 9k überführen.

Cumarine sind aus vielen Pflanzen isoliert worden³⁾. Die bekannten Cumarin-Synthesen nach Pechmann⁴⁾ und Perkin⁵⁾ sind durch z. T. geringe Ausbeuten oder durch schlechte Zugänglichkeit der Ausgangsverbindungen in ihrer praktischen Anwendung beschränkt.

Wir haben uns mit der Anwendung der bei der Acylierung von Enolethern mit aktivierten Säurechloriden⁶⁾ erhaltenen Polycarbonylverbindungen in der Heterocyclensynthese beschäftigt^{6a,7)}. Für die Darstellung von in 3,4-Position nichtsubstituierten Cumarinen sollte das aus Ethylvinylether mit Phosgen leicht zugängliche 3-Alkoxyacryloylchlorid⁸⁾ besonders geeignet sein. So lassen sich 3-Alkoxyacrylsäureanilide mit Mineralsäuren in sehr guten Ausbeuten zu Carbstyriolen cyclisieren⁷⁾. Eine vergleichbare Cyclisierung, ausgehend von den 3-Alkoxyacrylsäure-phenylestern, sollte zu Cumarinen führen. Entsprechende Versuche haben jedoch nur minimale Ausbeuten an Cumarinen ergeben⁹⁾. Eine Ausnahme stellen lediglich die Ester der 3-Ethoxyacrylsäure mit Hydroxyhydrochinonen dar, die beim Erhitzen mit Polyphosphorsäure zu Cumarinen cyclisiert werden konnten¹⁰⁾. Alle Versuche, diese Cyclisierungsmethode auch auf entsprechende Ester einfacher Phenole, Ester des Resorcins oder des Phloroglucins anzuwenden, schlugen jedoch fehl¹⁰⁾. In mehreren Untersuchungen konnten wir zeigen, daß Cyclisierungen von Pentansäure-Derivaten zu α -Pyronen dann besonders gut ablaufen¹¹⁾, wenn durch ein ausreichend saures Reaktionsmedium (konz. $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{SO}_3$) stabile Pyryliumsalze gebildet werden, aus denen dann α -Pyrone leicht zu erhalten sind. Wir haben deshalb die Cyclisierung von 3-Alkoxyacrylsäure-phenylestern zur Darstellung von Cumarinen unter diesen Gesichtspunkten noch einmal untersucht.

Darstellung von 3-Ethoxyacrylsäure-phenylestern 3

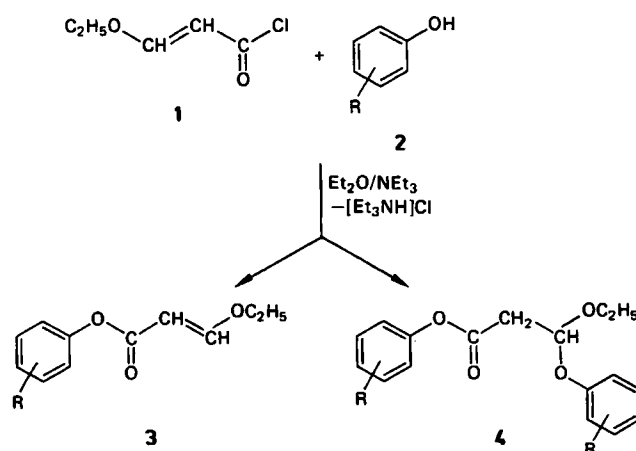
3-Ethoxyacryloylchlorid (1) bildet mit Phenolen 2 in Diethylether als Lösungsmittel und Triethylamin als Hilfsbase neben den gewünschten 3-Alkoxyacrylsäure-phenylestern 3 auch die gemischten Acetale 4 in wechselnden Ausbeuten.

Das Produktverhältnis 3:4 hängt einmal von den pK_s -Werten der eingesetzten Phenole 2 und zum anderen von den Reaktions- und Aufarbeitungsbedingungen ab. Mit zunehmender Acidität der Phenole 2 (pK_s -Werte: 2a = 9.89^{12a)}, 2b = 9.46^{12c)}, 2c = 7.15^{12a)}, 2d = 10.21^{12d)}), län-

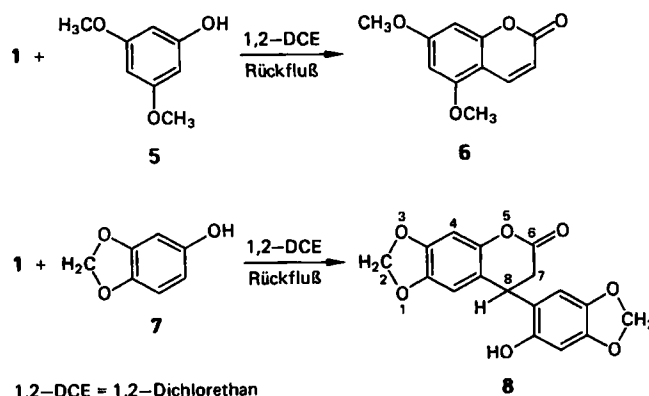
Enolethers, XVIII¹⁾. — A Simple Synthesis of Cumarins

In boiling 1,2-dichloroethane 3-ethoxyacryloyl chloride (1) reacts with phenols 2 to yield 3-ethoxyacrylates 3, which by treatment with conc. sulfuric acid/10% SO_3 cyclize to give coumarins 9 in good yields. The methoxy-substituted compounds 3d and 3k do not react to coumarins 9 with $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{SO}_3$ but with $\text{POCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ at room temperature.

gerer Reaktionsdauer und höherer Temperatur nimmt der Anteil an den Verbindungen 3 durch Abspaltung der Phenole 2 aus den bevorzugt gebildeten Acetalen 4 zu.



Frühere Versuche zur Darstellung von Acrylestern aus 3-Ethoxyacryloylchlorid (1) und Hydroxyhydrochinonen führten lediglich zu glasartigen Produkten, die sich nicht reinigen ließen und die daher als Rohprodukte weiter verwendet wurden¹⁰⁾.

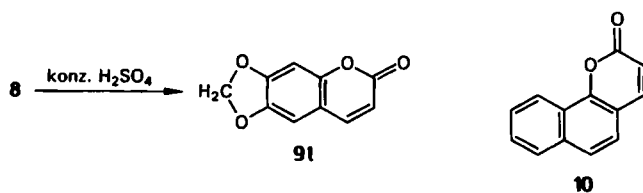
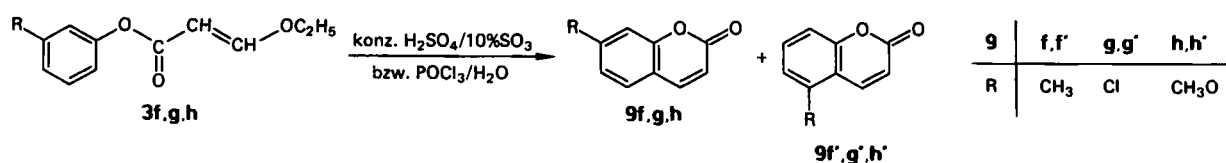
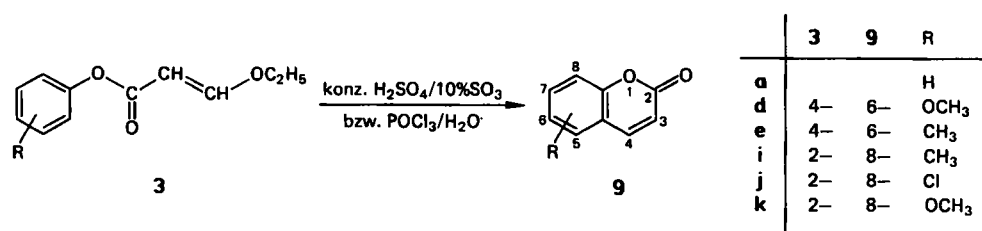


1,2-DCE = 1,2-Dichlorethan

Tab. 1. Umsetzung von 3-Ethoxyacryloylchlorid (1) mit substituierten Phenolen 2
 Methode A: in Diethylether mit Triethylamin (1 h Rühren bei Raumtemp.)
 Methode B: in 1,2-Dichlorethan (14 h Erhitzen unter Rückfluß und Rühren)

2	R	Methode	Rohgemisch 3 + 4	3-Ethoxy- acrylsäure-	Produkte Ausb. %	+ 3-Ethoxy-	Ausb. %
2a	H	A	3a:4a 1:8.50 ^{a)}	3a -phenylester	43	4a -3-phenoxy- propansäure- phenylester	11
2b	4-Cl	A	3b:4b 1:4.00 ^{a)}	3b -4-chlor- phenylester	44	4b -3-(4-chlor- phenoxy)propan- säure-4-chlor- phenylester ^{b)}	
2c	4-NO ₂	A	3c:4c 1:0.25 ^{c)}	3c -4-nitro- phenylester	70	4c -3-(4-nitro- phenoxy)propan- säure-4-nitro- phenylester ^{b)}	
2d	4-OCH ₃		nicht bestimmt	3d -4-methoxy- phenylester	40	4d -3-(4-methoxy- phenoxy)propan- säure-4-methoxy- phenylester	11
2d		A	3d:4d 1:1.84 ^{a)}	präparative Aufarbeitung nicht durchgeführt			
2a		B	—	3a	74		
2b		B	—	3b	87		
2d		B	—	3d	80		
2e	4-CH ₃	B	—	3e -4-tolyester	93		
2f	3-CH ₃	B	—	3f -3-tolyester	94		
2g	3-Cl	B	—	3g -3-chlor- phenylester	100		
2h	3-OCH ₃	B ^{d)}	—	3h -3-methoxy- phenylester	31		
2i	2-CH ₃	B	—	3i -2-tolyester	87		
2j	2-Cl	B	—	3j -2-chlor- phenylester	84		
2k	2-OCH ₃	B	—	3k -2-methoxy- phenylester	85		

a) Gaschromatographisch bestimmt. — b) Destillativ nicht isolierbar. — c) ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt. — d) Nach 3 h Erhitzen unter Rückfluß.



Nachdem wir gefunden haben, daß die Acetale **4** mit **1** bei höherer Temperatur die Ester **3** bilden, gelang uns jetzt auch deren direkte Darstellung in guten Ausbeuten aus **1** mit den Phenolen **2** bei höheren Temperaturen in 1,2-Dichlorethan als Lösungsmittel (Tab. 1). Analog erhielten wir mit 1-Naphthol mit 94% Ausbeute den 3-Ethoxyacrylsäure-1-naphthylester. Abweichend davon erfolgte beim Erhitzen von **1** mit Phloroglucin-dimethylether (**5**) bzw. mit 1,3-Benzodioxol-5-ol (**7**) in 1,2-Dichlorethan unter Rückfluß sofort Cyclisierung zu 5,7-Dimethoxycumarin (**6**) bzw. dem Dihydrocumarin-Derivat **8**.

Cyclisierung der Acryl-arylester **3** zu Cumarinen **9**

Die Cyclisierung der 3-Alkoxyacryl-phenylester **3** zu den Cumarinen **9** gelingt im allgemeinen mit konz. H₂SO₄ und SO₃ bereits bei 0°C nach 15 min (Tab. 2).

Tab. 2. Cyclisierung der 3-Ethoxyacrylsäure-arylester **3** in Gegenwart von A) konz. H₂SO₄/10% SO₃ (15 min bei 0°C) bzw. B) POCl₃/H₂O (17 h bei Raumtemp.)

3	R	Produkte ...-2H-1-benzopyran-2-on	Gesamtausb. %	
			nach A	nach B
3a	H	9a —	69	
3b	4-Cl	9b 6-Chlor-	Spur ^{a)}	
3c	4-NO ₂	9c 6-Nitro-	—	
3d	4-OCH ₃	9d 6-Methoxy-	Spur ^{b)}	73
3e	4-CH ₃	9e 6-Methyl-	90	
3f	3-CH ₃	9f 7-Methyl- + 9f' 5-Methyl. ^{a,d)}	78 ^{a)}	
3g	3-Cl	9g 7-Chlor- + 9g' 5-Chlor. ^{c,e)}	66	
3h	3-OCH ₃	9h 7-Methoxy- + 9h' 5-Methoxy. ^{a,f)}	42 ^{b)}	46 ^{b)}
3i	2-CH ₃	9i 8-Methyl-	93	
3j	2-Cl	9j 8-Chlor-	—	
3k	2-OCH ₃	9k 8-Methoxy-	—	36

^{a)} ¹H-NMR-spektroskopisch nachgewiesen. — ^{b)} Mittels GC-MS nachgewiesen. — ^{c)} Gaschromatographisch nachgewiesen. — ^{d)} **9f**:**9f'** = 8,0:1. — ^{e)} **9g**:**9g'** = 5,4:1. — ^{f)} **9h**:**9h'** = 9,0:1. — ^{g)} Nach 17 h Reaktionszeit bei 0°C. — ^{h)} Enthält nach ¹H-NMR nur **9h**.

Mit den desaktivierten 4- und 2-Chlor-substituierten Estern **3b,j** und dem 4-Nitro-substituierten Ester **3c** erfolgt die als elektrophile Reaktion ablaufende Cyclisierung, nicht mehr — offensichtlich infolge der als Konkurrenzreaktion schneller erfolgenden Esterspaltung. Das überraschende Ausbleiben der Cyclisierung der 3-Ethoxyacrylsäure-4- und -2-methoxyphenylester **3d,k** deuten wir über eine primäre Protonierung der Methoxy-Gruppe, die zu einer Desaktivierung des Aromaten führt. Bei einer Verlängerung der Reaktionszeit auf 17 h bei 0°C beobachteten wir eine Cyclisierung des *meta*-substituierten Esters **3h** zu dem Isomerenmisch **9h/9h'** (Gesamtausb. 42%). Durch Verwendung von POCl₃/H₂O anstelle von H₂SO₄/10% SO₃ als Kondensationsmittel gelang es uns dann, auch die Methoxysubstituierten Ester **3d,h,k** bei Raumtemperatur in die entsprechenden Cumarine **9d,h,k** überzuführen. Bei der Cyclisie-

rung *para*- und *ortho*-substituierter 3-Ethoxyacrylsäure-arylester kann nur ein Cumarin-Derivat entstehen, während die *meta*-substituierten Ester zu zwei isomeren Cumarinen cyclisieren können. So erhielten wir beim Ringschluß von **3f–h** mit konz. H₂SO₄/10% SO₃ bei 0°C immer Gemische der 7- und 5-substituierten Cumarine, in denen erwartungsgemäß der Anteil an 7-substituierten Cumarinen überwog; bei der Cyclisierung von 3-Ethoxyacrylsäure-3-methoxyphenylester (**3h**) mit POCl₃/H₂O entstand dagegen nur das 7-Methoxy-substituierte Isomere **9h** (s. oben). 3-Ethoxyacrylsäure-1-naphthylester konnten wir ebenfalls mit konz. H₂SO₄/10% SO₃ (15 min bei 0°C) zu 2H-Naphtho[1,2-*b*]pyran-2-on (**10**) cyclisieren (Ausb. 56%).

Bei früheren Untersuchungen zur Synthese von Ayapin¹³⁾ aus **7** und 3,3-Diethoxypropionsäure-ethylester ist das Cumarin-Derivat **8** zwar schon erhalten worden¹⁰⁾, Versuche, durch Erhitzen von **8** (bis auf 350°C) unter Abspaltung von **7** zu Ayapin (**9l**) zu gelangen, verliefen jedoch nur mit max. 10% Ausb.¹⁰⁾. Uns ist es jetzt gelungen, **9l** aus **8** mit konz. H₂SO₄ bei Raumtemp. mit 58% Ausb. zu isolieren.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Säulenchromatographie: Glassäule 30 cm × 2 cm, gefüllt mit Kieselgel S. — ¹H-NMR-Spektren: Geräte EM 360 und T 60 der Firma Varian sowie WP 80 und CXP 300 der Firma Bruker, Tetramethylsilan interner Standard. — Gaschromatographie: Gerät 5710 der Firma Hewlett Packard, Integrator: Spectraphysics Minigrator. 30 ml/min Reinstickstoff, Glaskapillare 2.30 m × 2 mm OV 101/5% auf Chromosorb W.

Umsetzung von 3-Ethoxyacryloylchlorid (**1**) mit substituierten Phenolen **2**

Allgemeines; Methode A: Man gibt bei 0°C unter Rühren zur etherischen Lösung von **2** die etherische Lösung von **1** (Molverhältnis 1:1), läßt auf Raumtemp. erwärmen, rührt 1 h, kühlt wieder auf 0°C und neutralisiert mit etherischer Triethylamin-Lösung. Das ausgefallene Triethylammoniumchlorid wird durch dreimaliges Ausschütteln mit Wasser entfernt, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und im Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird nach gaschromatographischer bzw. ¹H-NMR-spektroskopischer Bestimmung des Produktverhältnisses 3:4 destilliert (Tab. 1, 3).

Methode B: Unter Feuchtigkeitsausschluß wird die Lösung von frisch destilliertem **1** und **2** in 1,2-Dichlorethan (Molverhältnis 1:1) 14 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand mit tiefsiedendem Petrolether/Ethylacetat (2:1) über eine Kieselgelsäule (15 cm × 1.5 cm) filtriert und das Filtrat nach Einengen destilliert bzw. umkristallisiert (Tab. 1, 3).

3-Ethoxyacrylsäure-1-naphthylester: Wie vorstehend beschrieben nach Methode B aus 8.07 g (60.0 mmol) **1** und 8.65 g (60.0 mmol) 1-Naphthol in 70 ml 1,2-Dichlorethan. Ausb. 13.44 g (92%) als Öl. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.36 (t, 3H, CH₃CH₂O), 4.00 (q, 2H, CH₂CH₂O), 5.57 (d, 1H, =CH—CO), 7.21–8.03 (m, 8H, Naphthyl). C₁₅H₁₄O₃ (242.3) Ber. C 74.37 H 5.82 Gef. C 74.15 H 5.64

Tab. 3. 3-Ethoxyacrylsäureester **3** und 3-Ethoxy-3-(aryloxy)propansäure-arylester **4** aus 3-Ethoxyacryloylchlorid (**1**) und substituierten Phenolen **2**

Nach Methode A:

1	g (mmol) in ml Et ₂ O	2	g (mmol) in ml Et ₂ O	Et ₃ N g (mmol) in ml Et ₂ O	Produkte Ausb. g ^{a)}	Sdp. °C/Torr	Summenformel (Molmasse)	Analyse C H	
	53.82 (400.0)	2a	37.60 (400.0)	45.33 (450.0)	3a + 4a	33.27 12.22	^{b)} 120–124 (gelbl. Öl) ^{c)}	C ₁₇ H ₁₈ O ₄ (286.3)	Ber. 71.31 6.34 Gef. 71.20 6.36
	14.8 (110.0)	2b	14.19 (110.0)	13.20 (130.0)	3b + 4b	10.92	^{b)} destillativ nicht isolierbar		
	13.5 (100.0)	2c	14.0 (100.0)	12.0 (120.0)	3c + 4c	16.64	^{b)} destillativ nicht isolierbar		
	80		80	80					
	19.38 (144.0)	2d	17.85 (144.0)	17.87 (173.0)	3d + 4d	12.76	^{b)} 181 (grünl. Öl) ^{d)}	C ₁₉ H ₂₂ O ₆ (364.4)	Ber. 65.88 6.40 Gef. 65.82 6.41
	100		100	40					
	0.97 (7.0)	2d	0.89 (7.0)	0.87 (8.6)	3d + 4d	^{a)}			
	5		5	5					Präparative Aufarbeitung nicht durchgeführt

Nach Methode B:

1 g	2	g (mmol)	in ml DCE	3	Produkte Ausb. g ^{e)}	Sdp. °C/Torr	Summenformel (Molmasse)	Analyse C H Cl
1.35	2a	0.94 (10)	20	3a	1.41	85–86/ 0.001	C ₁₁ H ₁₂ O ₃ (192.2)	Ber. 68.74 6.29 Gef. 68.54 6.23
1.35	2b	1.29 (10)	30	3b	1.97	103/ 0.001 ^{f)}	C ₁₁ H ₁₁ ClO ₃ (226.7)	Ber. 58.29 4.89 15.64 Gef. 58.12 4.81 15.54
6.73	2d	6.21 (50)	50	3d	8.84	115/ 0.001	C ₁₂ H ₁₄ O ₄ (222.2)	Ber. 64.85 6.35 Gef. 64.68 6.21
7.03	2e	5.65 (52)	50	3e	9.93	94/ 0.01	C ₁₂ H ₁₄ O ₃ (206.2)	Ber. 69.89 6.84 Gef. 70.12 6.87
3.36	2f	2.70 (25)	30	3f	4.83	92/ 0.01	C ₁₂ H ₁₄ O ₃	Gef. 69.60 6.90
9.42	2g	9.00 (70)	80	3g	15.90 ^{g)}		C ₁₁ H ₁₁ ClO ₃	Gef. 58.49 5.01 15.65
6.73	2h	6.21 (50)	50	3h	3.50 ^{h)}	123–125/ 0.001	C ₁₂ H ₁₄ O ₄	Gef. 64.61 6.31
6.73	2i	5.41 (50)	50	3i	8.96	96/ 0.001	C ₁₂ H ₁₄ O ₃	Gef. 69.84 6.87
8.07	2j	7.71 (60)	70	3j	11.44	98–101/ 0.001	C ₁₁ H ₁₁ ClO ₃ (226.7)	ⁱ⁾
6.73	2k	6.21 (50)	50	3k	9.40	120–122/ 0.001	C ₁₂ H ₁₄ O ₄	Gef. 64.78 6.37

¹H-NMR-spektroskopische Daten der 3-Ethoxyacrylsäure-arylester **3** (δ, ppm in CDCl₃)

3	R	CH ₃ CH ₂ O (t, 3H)	CH ₃ CH ₂ O (q, 2H)	O–CH= (d, 1H)	=CH–CO (d, 1H)	H _{aromat.} (m, 4H)	R (s, 3H, CH ₃)
3a	H	1.37	4.02	7.58	5.44	7.10–7.57 (m, 5H)	–
3b	4-Cl	1.39	4.06	7.85	5.43	7.27 (mc, 4H)	–
3c	4-NO ₂	1.41	4.08	7.85	5.44	7.37 8.32	–
3d	4-CH ₃ O	1.36	3.99	7.79	5.38	6.98 (mc, 4H)	3.80
3e	4-CH ₃	1.34	3.95	7.76	5.37	7.09 (mc, 4H)	2.34
3f	3-CH ₃	1.35	3.97	7.79	5.40	6.86–7.43	2.37
3g	3-Cl	1.34	3.97	7.77	5.43	6.91–7.31	–
3h	3-CH ₃ O	1.40	4.15	7.79	5.35	6.55–6.88	3.80
3i	2-CH ₃	1.34	3.97	7.80	5.42	6.91–7.28	2.20
3j	2-Cl	1.37	4.01	7.85	5.44	7.00–7.60	–
3k	2-CH ₃ O	1.34	3.97	7.80	5.40	6.87–7.20	3.81

^{a)} Zusammensetzung des Rohgemisches und Ausb. (%) s. Tab. 1. – ^{b)} Sdp. und Analysen s. unter Methode B. – ^{c)} **4a** ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.20 (t, 3H, CH₃), 3.34–4.08 (m, 2H, CH₂O), 5.77 (t, 1H, CH), 3.09 (d, 2H, CH₂CO), 6.85–7.54 (m, 10H, 2 Ph). – ^{d)} **4d** ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.21 (t, 3H, CH₃CH₂O), 3.47–4.04 (m, 2H, CH₃CH₂O), 5.63 (t, 1H, CH), 3.04 (d, 2H, CH₂CO), 6.74–7.18 (m, 8H, 2 C₆H₄), 3.78 (s, 6H, 2 OCH₃). – ^{e)} Ausb. (%) s. Tab. 1. – ^{f)} Schmp. 48 °C (Petrolether). – ^{g)} Rohausb. – ^{h)} Nach 3 h unter Rückfluß. – ⁱ⁾ Öl, MS (70 eV): m/z = 226.1 (M⁺), 128.0 (2j⁺), 99.0 (EtO–CH=CHCO⁺).

5,7-Dimethoxy-2H-1-benzopyran-2-on (5,7-Dimethoxycumarin) (6): Aus 1.35 g (10.0 mmol) 1 und 1.52 g (10.0 mmol) 3,5-Dimethoxyphenol (5) in 20 ml 1,2-Dichlorethan nach Methode B. Ausb. 1.82 g (88%), Schmp. 148 °C (Lit.¹⁴) 148 °C). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.90, 3.94 (2 s, 6H, 2OCH₃), 6.19 (d, 1H, 3-H), 8.03 (d, 1H, 4-H), 6.21 (mc, 2H_{aromat.}).

7,8-Dihydro-8-(6-hydroxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-6H-1,3-dioxolo[4,5-g][1]benzopyran-6-on (8): Aus 3.61 g (26.8 mmol) 1 und 3.70 g (26.8 mmol) 1,3-Benzodioxol-5-ol (7) in 45 ml 1,2-Dichlorethan nach Methode B. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird der ausgefallene Feststoff abgesaugt und mit *n*-Pentan gewaschen. Ausb. 2.43 g, (55%), Schmp. 249–250 °C (1,2-Dichlorethan) (Lit.¹⁰) 249 °C). — ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 9.50 (s, 1H, OH), 7.10, 6.85, 6.73, 6.50 (4 s, 4H_{aromat.}), 6.28, 6.12 (2 s, 4H, 2OCH₂O), 4.66 (t, 1H, 8-H), 3.03 (d, 2H, 7-H).

Cyclisierung von 3-Ethoxyacrylsäure-phenylester (3a) zu 2H-1-Benzopyran-2-on [Cumarin (9a)] in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen

Allgemeines; Methode A: Man gibt rasch unter kräftigem Rühren zu dem auf 0 °C gekühlten Ester 3a die ebenfalls auf 0 °C gekühlte Säure.

Methode B: Man gibt unter kräftigem Rühren zu der auf 0 °C gekühlten Säure portionsweise den ebenfalls auf 0 °C gekühlten Ester. Anschließend wird bei beiden Methoden die angegebene Zeit bei der angegebenen Temperatur gerührt, dann auf Eis gegossen und dreimal mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die abgetrennte organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand gaschromatographisch untersucht (Tab. 4).

Tab. 4. Cyclisierung von 3a zu 9a unter verschiedenen Reaktionsbedingungen (S = konz. H₂SO₄)

3a g (mmol)	Säure (ml)	Me- tho- de	Reaktions- zeit min	temp. °C	9a Ausb. % ^{a)}
1.92 (10.0)	S (20)	A	60	0	13
1.92 (10.0)	S (20)	A	15	0	20
1.37 (7.1)	S (15)	B	15	0	50
1.52 (7.9)	S (15)	B	15	-10	38
1.92 (10.0)	S/10% SO ₃ (20)	A	60	0	Spur
1.34 (7.0)	S/10% SO ₃ (20)	B	15	0	61
1.67 (8.7)	S/20% SO ₃ (20)	B	15	0	11
1.32 (6.9)	S/10% SO ₃ (20)	B	15	20	39

^{a)} Über Eichmessung gaschromatographisch bestimmt.

Cyclisierung der 3-Ethoxyacrylsäure-arylester 3 zu 2H-1-Benzopyran-2-onen 9

Allgemeines; Methode A: Man gibt zu eisgekühlter konz. Schwefelsäure mit 10% SO₃-Gehalt unter kräftigem Rühren portionsweise den ebenfalls eisgekühlten Ester 3, rührt anschließend noch 15 min bei 0 °C, gießt auf Eis, trennt die organische Phase ab und schüttelt die wäßrige Phase dreimal mit Ethylacetat aus. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wird im Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand chromatographiert oder umkristallisiert.

Methode B: Frisch destilliertes Phosphorylchlorid wird mit 2 Tropfen Wasser versetzt, 15 min bei Raumtemp. kräftig gerührt, mit Eis gekühlt, mit den Methoxyestern 3 versetzt und 17 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird Phosphorylchlorid im Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand in wenig Chloro-

form aufgenommen und mit tiefsiedendem Petrolether/Ethylacetat (1:1) über Kieselgel chromatographiert.

Tab. 5. Cyclisierung der 3-Ethoxyacrylsäure-arylester 3 zu 2H-1-Benzopyran-2-onen 9
Methode A: mit konz. H₂SO₄/10% SO₃ (15 min bei 0 °C)
Methode B: mit POCl₃/H₂O (17 h bei Raumtemp.)

3	g (mmol)	nach A in ml H ₂ SO ₄ / SO ₃	nach B in ml POCl ₃ / H ₂ O	Produkte Ausb. g ^{a)}	Schmp. (Lit.-Schmp.) °C
3a	5.77 (30.0)	60		9a 3.04	70–71 (71 ¹⁵)
3b	9.85 (45.0)	130		9b Spur	–
3c	11.86 (50.0)	130		2c 5.98 (86%)	114 (114–116 ^{12b})
3d	11.10 (50.0)	130		9d Spur	–
3e	6.50 (31.5)	60		9e 4.33	72–74 (74–76 ¹⁶)
3f	6.19 (30.0)	60		9f + 9f' 3.77	
3g	6.80 (30.0)	60		9g + 9g' 3.69	
3h	0.222 (1.0)	10 ^{b)}		9h + 9h' 0.074	
3i	6.23 (30.2)	60		9i 4.45	107–109 (109–110 ¹⁶)
3j	6.80 (30.0)	60		2j ^{c)}	
3d	0.222 (1.0)		20	9d 0.129	102.5 (103 ¹⁸)
3h	0.222 (1.0)		40	9h 0.162	115 (115–116 ¹⁹)
3k	0.444 (2.0)		40	9k 0.125	85–88 (89 ¹⁷)

^{a)} %-Ausb. s. Tab. 2. — ^{b)} Nach 17 h bei 0 °C. — ^{c)} Gaschromatographisch nachgewiesen.

2H-Naphtho[1,2-b]pyran-2-on (10): Wie vorstehend beschrieben aus 7.53 g (31.1 mmol) 3-Ethoxyacrylsäure-1-naphthylester und 60 ml konz. H₂SO₄/10% SO₃ nach Methode A. Ausb. 3.43 g (56%), Schmp. 137–141 °C (Lit.²⁰) 141–142 °C).

6H-1,3-Dioxolo[4,5-g][1]benzopyran-6-on (Ayapin) (9l): Man gießt 40 ml eisgekühlte konz. H₂SO₄ auf 656.5 mg (2.0 mmol) 8, rührt 1 h bei Raumtemp., gießt auf 200 g Eis, schüttelt fünfmal mit Chloroform aus, trocknet mit Natriumsulfat und kristallisiert den nach Abdestillieren von Chloroform verbleibenden Rückstand aus Methanol um. Ausb. 220.0 mg (58%) farblose Kristalle, Schmp. 224 °C. — ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ = 6.19 (s, 2H, CH₂), 6.27, 7.91 (2 d, 2H, 2CH), 6.92, 7.13 (2 s, 2H_{aromat.}).

CAS-Registry-Nummern

1: 6191-99-7 / 2a: 108-95-2 / 2b: 106-48-9 / 2c: 100-02-7 / 2d: 150-76-5 / 2e: 106-44-5 / 2f: 108-39-4 / 2g: 108-43-0 / 2h: 150-19-6 / 2i: 95-48-7 / 2j: 95-57-8 / 2k: 90-05-1 / 3a: 105786-68-3 / 3b: 105786-69-4 / 3c: 105786-71-8 / 3d: 105786-73-0 / 3e: 105786-75-2 / 3f: 105786-76-3 / 3g: 105786-77-4 / 3h: 105786-78-5 / 3i: 105786-79-6 / 3j: 105786-80-9 / 3k: 105786-81-0 / 4a: 105817-84-3 / 4b: 105786-70-7 / 4c: 105786-72-9 / 4d: 105786-74-1 / 5: 500-99-2 / 6: 487-06-9 / 7: 533-31-3 / 8: 97980-74-0 / 9a: 91-64-5 /

9b: 2051-59-4 / 9d: 17372-53-1 / 9e: 92-48-8 / 9f: 2445-83-2 / 9f': 42286-84-0 / 9g: 19063-54-8 / 9g': 38169-98-1 / 9h: 531-59-9 / 9h': 51559-36-5 / 9i: 1807-36-9 / 9j: 33491-29-1 / 9k: 2445-81-0 / 9l: 494-56-4 / 10: 2147-34-4 / 3-Ethoxyacrylsäure-1-naphthylester: 105786-82-1 / 1-Naphthol: 90-15-3

- ¹¹ XVII. Mitteilung: F. Effenberger, T. Ziegler, K.-H. Schönwälder, T. Kesmarszky, B. Bauer, *Chem. Ber.* **119** (1986) 3394.
² 246H. Möhler, *Forschungspraktikum*, Univ. Stuttgart 1984.
³ ^{3a)} H. Simonis, *Die Cumarine*, Enke Verlag, Stuttgart 1916. — ^{3b)} R. D. H. Murray, J. Mendez, S. A. Brown, *The Natural Coumarins*, J. Wiley, New York 1982.
⁴ ^{4a)} H. V. Pechmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **16** (1883) 929. — ^{4b)} S. Sethna, R. Phadke, *Org. Reactions* **7** (1953) 1–58.
⁵ ^{5a)} W. H. Perkin, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **8** (1875) 1599. — ^{5b)} R. E. Buckles, *J. Chem. Educ.* **27** (1950) 210.
⁶ ^{6a)} F. Effenberger, *Chem. Ber.* **98** (1965) 2260. — ^{6b)} F. Effenberger, R. Maier, K.-H. Schönwälder, T. Ziegler, *Chem. Ber.* **115** (1982) 2766.
⁷ F. Effenberger, W. Hartmann, *Chem. Ber.* **102** (1969) 3260.

- ⁸ Société des Usines Chimiques Rhône-Poulenc (Erf. R. E. Paul, S. Tchelitcheff), US-Pat. 2768174 (1956) [*Chem. Abstr.* **51** (1957) 5818f].
⁹ R. Maier, *Diplomarbeit*, Univ. Stuttgart 1964.
¹⁰ D. G. Crosby, R. V. Berthold, *J. Org. Chem.* **27** (1962) 3083.
¹¹ F. Effenberger, T. Ziegler, K.-H. Schönwälder, *Chem. Ber.* **118** (1985) 741.
¹² ^{12a)} *Handbook of Chemistry and Physics*, 63. Ed., D-172, CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida 1982–1983. — ^{12b)} Lit. ^{12a)} C. 437. — ^{12c)} M. Mizutani, *Z. Phys. Chem.* **118** (1925) 331. — ^{12d)} F. G. Bordwell, G. D. Cooper, *J. Am. Chem. Soc.* **74** (1952) 1058.
¹³ E. Späth, P. K. Bose, J. Schläger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **70** (1937) 702.
¹⁴ F. D. Dodge, *J. Am. Chem. Soc.* **38** (1916) 451.
¹⁵ M. Meyer, R. Beer, G. Lasch, *Monatsh. Chem.* **34** (1914) 1671.
¹⁶ P. Chuit, F. Bolsing, *Bull. Soc. Chim. Fr.* (3) **35** (1906) 88, 78.
¹⁷ F. Tiemann, W. H. M. Müller, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **14** (1881) 1996.
¹⁸ F. B. Power, H. Browning, *J. Chem. Soc.* **1914**, 2284.
¹⁹ F. Noelting, *Ann. Chim. Phys.* **19** (1910) 479.
²⁰ H. v. Pechmann, W. Welsh, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **17** (1884) 1651.

[243/86]