

P. S. Jamkhandi und S. Rajagopal

Die Synthese von 4-Hydroxy-1-thiacumarinen*)

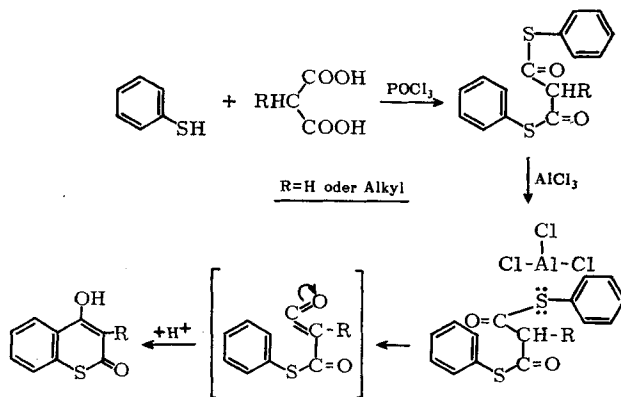
2. Mitt.**)

Aus der Chemischen Abteilung der Karnatak Universität, Dharwar/Indien

(Eingegangen am 26. Juli/21. Oktober 1966)

Die Synthese einer Reihe von 4-Hydroxy-1-thiacumarinen mit Alkyl- und Halogensubstituenten am Benzolkern und die Darstellung einer Anzahl 3-Alkyl-4-hydroxy-1-thiacumarine wird beschrieben.

In einer vorhergehenden Mitteilung¹⁾ haben wir die Bedeutung der 4-Hydroxy-cumarine als Antikoagulantien beschrieben und auf die Notwendigkeit der Synthese von Schwefelanalogen hingewiesen. Für diese Synthese mußte die Methode von Ziegler und Junek²⁾ — Kondensation von Phenol mit Malonsäure in Gegenwart von POCl_3 und Cyclisierung mit AlCl_3 — umgearbeitet werden. Nachdem Eckstein und Cwynar³⁾ gezeigt haben, daß Alkyl- und Halogensubstituenten die therapeutische Aktivität erhöhen, wurde die Darstellung verschieden substituierter 4-Hydroxy-1-thiacumarine angestrebt. Es wird angenommen, daß bei der Umwandlung des Dithiophenylmalonesters in das entsprechende 4-Hydroxy-1-thiacumarin als Zwischenprodukt ein Ketenester entstehen könnte, wie dies auch von Ziegler gezeigt worden ist.



Wir danken Prof. S. Siddappa für sein freundliches Interesse und dem Council of Scientific and Industrial Research, New Delhi, für ein Forschungsstipendium für P. S. Jamkhandi.

*) Übersetzt aus dem Englischen von der Redaktion.

**) Teil der Dissertation von P. S. Jamkhandi, Karnatak Universität.

1) P. S. Jamkhandi und S. Rajagopal, Mh. Chem. 94, 1271 (1963).

2) E. Ziegler und H. Junek, Mh. Chem. 86, 29 (1955).

3) M. Eckstein und J. Cwynar, Dissertationes Pharm. (Warschau) 14, 29 (1962).

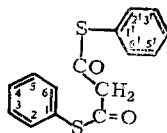
Beschreibung der Versuche

Allgemeine Methode für 4-Hydroxy-1-thiacumarine

a) Dithiophenylmalonester

0,02 Mol Malonsäure, 0,04 Mol Thiophenol und 2 ml POCl_3 wurden 30 Min. bei 110—115° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit kaltem Äthanol zerlegt, die festen Ester filtriert, getrocknet und aus verschiedenen Lösungsmitteln kristallisiert. Tab. I gibt die physikalischen und analytischen Daten wieder. Nur 2,2',4,4'-Tetramethyldithiophenylmalonester wurde flüssig erhalten und direkt cyclisiert.

Tabelle I



Thiophenol	Dithiophenylmalonester*)	Summenformel	Schmp. °	Ausbeute %	Analyse
Thiophenol ⁴⁾	Dithiophenylmalonester	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}_2$ (278)	94	61	Ber.: C 62,50 H 4,16 Gef.: C 62,65 H 3,82
p-Thiocresol ⁵⁾	4,4'-Dimethyldithiophenylmalonester	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}_2$ (316)	74	50	Ber.: C 64,55 H 5,60 Gef.: C 64,40 H 5,06
o-Thiocresol ⁶⁾	2,2'-Dimethyldithiophenylmalonester	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}_2$ (316)	53	58	Gef.: C 64,55 H 5,60 Gef.: C 64,14 H 5,50
p-Chlorthiophenol ⁷⁾	4,4'-Dichlordithiophenylmalonester	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_2\text{S}_2$ (357)	109	61	Ber.: C 50,42 H 2,80 Gef.: C 50,90 H 3,30
m-Chlorthiophenol ⁸⁾	3,3'-Dichlordithiophenylmalonester	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_2\text{S}_2$ (357)	91	55	Ber.: C 50,42 H 2,80 Gef.: C 50,88 H 3,30
o-Chlorthiophenol ⁸⁾	2,2'-Dichlordithiophenylmalonester	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_2\text{S}_2$ (357)	68	60	Ber.: C 50,42 H 2,80 Gef.: C 50,91 H 3,31
p-Bromthiophenol ⁹⁾	4,4'-Dibromdithiophenylmalonester	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{O}_2\text{S}_2$ (446)	114	61	Ber.: C 40,36 H 2,24 Gef.: C 40,53 H 2,70

*) Kristallisiert aus wäßrigem Äthanol.

⁴⁾ R. Leukart, J. prakt. Chem. (2) 41, 179 (1890).

⁵⁾ L. Field und F. A. Grunwald, J. org. Chemistry 16, 946 (1951).

⁶⁾ R. Leukart, J. prakt. Chem. (2) 41, 179 (1890).

⁷⁾ A. E. Senear, M. M. Rapport und J. B. Koepfli, J. biol. Chemistry 167, 232 (1947).

⁸⁾ G. Dacomo, J. chem. Soc. (London) 1891, 1375.

⁹⁾ A. H. Herz und D. S. Tarbell, J. Amer. chem. Soc. 75, 4657 (1953).

Fortsetzung von Tabelle 1

Thiophenol	Dithiophenylmalonester	Summenformel	Schmp. °	Ausbeute %	Analyse
o-Bromthiophenol ¹⁰⁾	2,2'-Dibromdithiophenylmalonester	C ₁₅ H ₁₀ Br ₂ O ₂ S ₂ (446)	85	53	Ber.: C 40,36 H 2,24 Gef.: C 40,70 H 2,16
3,4-Dichlorothiophenol ¹¹⁾	3,3'-4,4'-Tetrachlorodithiophenylmalonester	C ₁₅ H ₈ Cl ₄ O ₂ S ₂ (426)	78	62	Ber.: C 42,26 H 1,87 Gef.: C 42,14 H 2,31
2,5-Dichlorothiophenol ¹²⁾	2,2'-5,5'-Tetrachlorodithiophenylmalonester	C ₁₅ H ₈ C ₂ O ₂ S ₂ (426)	68	61	Ber.: C 42,26 H 1,87 Gef.: C 42,60 H 2,30
2,5-Dimethylthiophenyl ¹³⁾	2,2'-5,5'-Tetramethyldithiophenylmalonester	C ₁₉ H ₂₀ O ₂ S ₂ (344)	76	59	Ber.: C 65,43 H 5,16 Gef.: C 66,05 H 5,61
2-Methyl-5-chlorothiophenol ¹⁴⁾	2,2'-Dimethyl-5,5'-dichlorodithiophenylmalonester	C ₁₇ H ₁₄ Cl ₂ O ₂ S ₂ (385)	98	55	Ber.: C 52,98 H 3,63 Gef.: C 53,31 H 4,14
2-Methyl-4-bromothiophenol ¹⁵⁾	2,2'-Dimethyl-4,4'-dibromodithiophenylmalonester	C ₁₇ H ₁₄ Br ₂ O ₂ S ₂ (374)	75	50	Ber.: C 43,02 H 2,95 Gef.: C 43,31 H 3,40
2-Chloro-4-methylthiophenol ¹⁶⁾	2,2'-Dichloro-4,4'-dimethyldithiophenylmalonester	C ₁₇ H ₁₄ Cl ₂ O ₂ S ₂ (385)	92	52	Ber.: C 52,98 H 3,63 Gef.: C 53,42 H 4,16

b) Cyclisierung

0,01 Mol Dithiophenylmalonester und 0,01 Mol AlCl₃ wurden 20—30 Min. auf 180—190° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in eisgekühlter verd. Salzsäure zersetzt. Die festen 4-Hydroxy-1-thiacumarine wurden filtriert und durch Lösen in 10proz. Natronlauge und Ausfällen mit kalter verd. Salzsäure gereinigt. Eigenschaften siehe Tab. 2.

¹⁰⁾ H. F. Wilson und D. S. Tarbell, J. Amer. chem. Soc. 72, 5200 (1950).

¹¹⁾ P. V. Arur und K. S. Nargund, J. Karnatak Univ. 3, 65 (1958).

¹²⁾ S. Archer und C. M. Suter, J. Amer. chem. Soc. 74, 4296 (1952).

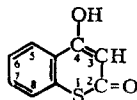
¹³⁾ L. Gattermann, Chem. Ber. 32, 1336 (1899).

¹⁴⁾ A. Archer und C. M. Suter, J. Amer. chem. Soc. 74, 4296 (1952).

¹⁵⁾ C. S. Mahajanshetti, V. D. Patil, S. P. Acharya und K. S. Nargund, J. Karnatak Univ. 6, 9 (1961).

¹⁶⁾ A. Nagangouda, P. S. Jamkhandi und S. Rajagopal, Arch Pharmaz. 298, 817 (1965).

Tabelle 2



Substanz	Summenformel	Schmp. °	Ausbeute %	Analyse
4-Hydroxy-1-thiacumarin	C ₉ H ₆ O ₂ S (178)	211*)	50	Ber.: C 60,67 H 3,37 Gef.: C 60,15 H 3,67
4-Hydroxy-6-methyl-1-thiacumarin	C ₁₀ H ₈ O ₂ S (192)	213**)	48	Ber.: C 62,50 H 4,16 Gef.: C 62,10 H 4,33
4-Hydroxy-8-methyl-1-thiacumarin	C ₁₀ H ₈ O ₂ S (192)	234**)	45	Ber.: C 62,50 H 4,16 Gef.: C 62,03 H 4,63
4-Hydroxy-6-chlor-1-thiacumarin	C ₉ H ₅ ClO ₂ S (212)	256**)	52	Ber.: C 50,83 H 2,35 Gef.: C 50,43 H 2,78
4-Hydroxy-7-chlor-1-thiacumarin	C ₉ H ₅ ClO ₂ S (212)	213*)	48	Ber.: C 50,83 H 2,35 Gef.: C 50,80 H 2,30
4-Hydroxy-8-chlor-1-thiacumarin	C ₉ H ₅ ClO ₂ S (212)	215**)	51	Ber.: C 50,83 H 2,35 Gef.: C 51,29 H 2,87
4-Hydroxy-6-brom-1-thiacumarin	C ₉ H ₅ BrO ₂ S (259)	267**)	47	Ber.: C 42,03 H 1,94 Gef.: C 42,56 H 2,17
4-Hydroxy-8-brom-1-thiacumarin	C ₉ H ₅ BrO ₂ S (259)	235*)	46	Ber.: C 42,03 H 1,94 Gef.: C 42,43 H 2,18
4-Hydroxy-6,7-dichlor-1-thiacumarin	C ₉ H ₄ Cl ₂ O ₂ S (247)	256**)	42	Ber.: C 43,72 H 1,61 Gef.: C 43,70 H 2,09
4-Hydroxy-5,8-dichlor-1-thiacumarin	C ₉ H ₄ Cl ₂ O ₂ S (247)	253*)	44	Ber.: C 43,72 H 1,61 Gef.: C 43,27 H 2,12
4-Hydroxy-6,8-dimethyl-1-thiacumarin	C ₁₁ H ₁₀ O ₂ S (206)	232*)	48	Ber.: C 64,07 H 4,85 Gef.: C 64,25 H 4,80
4-Hydroxy-5,8-dimethyl-1-thiacumarin	C ₁₁ H ₁₀ O ₂ S (206)	287**)	50	Ber.: C 64,07 H 4,85 Gef.: C 64,00 H 5,00
4-Hydroxy-5-chlor-8-methyl-1-thiacumarin	C ₁₀ H ₇ ClO ₂ S (226)	280**)	46	Ber.: C 52,98 H 3,09 Gef.: C 52,59 H 3,17
4-Hydroxy-6-brom-8-methyl-1-thiacumarin	C ₁₀ H ₇ BrO ₂ S (271)	265**)	43	Ber.: C 44,28 H 2,58 Gef.: C 44,30 H 3,02
4-Hydroxy-6-methyl-8-chlor-1-thiacumarin	C ₁₀ H ₇ ClO ₂ S (226)	184*)	42	Ber.: C 52,98 H 3,09 Gef.: C 53,26 H 3,34

*) Kristallisiert aus Chlorbenzol. **) Kristallisiert aus Äthanol.

Allgemeine Methode für 3-Alkyl-4-hydroxy-1-thiacumarine

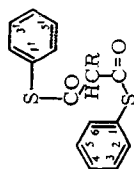
a) α -Alkylsubstituierte Dithiophenylmalonester

0,01 Mol α -alkylsubstituierte Malonsäure, 0,02 Mol Thiophenol und 2,5 ml POCl₃ wurden 30 Min. auf 115—120° erhitzt. Nach Behandlung mit kaltem Äthanol erhielt man die entsprechenden Dithiophenylmalonester (Tab. 3).

b) Cyclisierung

0,005 Mol Ester und 0,005 Mol AlCl₃ wurden 15—20 Min. auf 190—200° erhitzt. Das Umsetzungsprodukt wurde mit verd. Salzsäure zersetzt. Die Reinigung erfolgte durch Lösen in 10proz. Natronlauge und Ausfällen mit verd. Salzsäure. Daten vgl. Tab. 4.

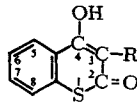
Tabelle 3

R = CH₃ od. C₂H₅

Thiophenol	Malonsäure	Dithiophenylmalonester*)	Summenformel	Schmp. °	Ausbeute %	Analyse
Thiophenol	α -Methylmalonsäure	α -Methyl-dithiophenylmalonester	C ₁₆ H ₁₄ O ₂ S ₂ (302)	94	65	Ber.: C 63,57 H 4,63 Gef.: C 63,15 H 4,60
p-Chlorthiophenol	α -Methylmalonsäure	α -Methyl-4,4'-dichlor-dithiophenylmalonester	C ₁₆ H ₁₂ Cl ₂ O ₂ S ₂ (371)	101	63	Ber.: C 51,75 H 3,23 Gef.: C 51,34 H 3,01
Thiophenol	α -Äthylmalonsäure	α -Äthyl-dithiophenylmalonester	C ₁₇ H ₁₆ O ₂ S ₂ (316)	61	70	Ber.: C 64,55 H 5,06 Gef.: C 64,85 H 4,79
p-Bromthiophenol	α -Äthylmalonsäure	α -Äthyl-4,4'-dibrom-dithiophenylmalonester	C ₁₇ H ₁₄ Br ₂ O ₂ S ₂ (474)	91	72	Ber.: C 43,03 H 2,95 Gef.: C 43,40 H 2,84
3,4-Dichlorthiophenol	α -Äthylmalonsäure	α -Äthyl-3,3'-4,4'-tetrachlor-dithiophenylmalonester	C ₁₇ H ₁₂ Cl ₄ O ₂ S ₂ (454)	78	64	Ber.: C 44,93 H 2,64 Gef.: C 44,54 H 2,31

*) Kristallisation aus wäßrigem Äthanol.

Tabelle 4

R = CH₃, C₂H₅, C₃H₇ od. C₄H₉

Dithiophenylmalonester	Cumarin *)	Summenformel	Schmp. °	Ausbeute %	Analyse
α -Methyl-dithiophenylmalonester	3-Methyl-4-hydroxy-1-thiacumarin	C ₁₀ H ₈ O ₂ S (192)	220	60	Ber.: C 62,50 H 4,16 Gef.: C 62,58 H 4,60
α -Methyl-4,4'-dichlor-dithiophenylmalonester	3-Methyl-4-hydroxy-6-chlor-1-thiacumarin	C ₁₀ H ₇ ClO ₂ S (226)	210	65	Ber.: C 52,98 H 3,09 Gef.: C 52,53 H 3,27
α -Äthyl-dithiophenylmalonester	3-Äthyl-4-hydroxy-1-thiacumarin	C ₁₀ H ₁₀ O ₂ S (206)	133	58	Ber.: C 64,07 H 4,85 Gef.: C 64,25 H 4,91
α -Äthyl-4,4'-dibromdithiophenylmalonester	3-Äthyl-4-hydroxy-6-brom-1-thiacumarin	C ₁₁ H ₉ BrO ₂ S (285)	205	62	Ber.: C 46,33 H 3,15 Gef.: C 46,54 H 3,50
α -Äthyl-2,2'-dimethyl-dithiophenylmalonester	3-Äthyl-4-hydroxy-8-methyl-1-thiacumarin	C ₁₂ H ₁₂ O ₂ S (220)	161	65	Ber.: C 65,46 H 5,45 Gef.: C 65,51 H 5,60
α -Äthyl-3,3',4,4'-tetrachlor-dithiophenylmalonester	3-Äthyl-4-hydroxy-6,7-dichlor-1-thiacumarin	C ₁₁ H ₅ Cl ₂ O ₂ S (275)	212	55	Ber.: C 48,00 H 2,96 Gef.: C 47,48 H 3,21
α -Äthyl-2,2'-dimethyl-4,4'-dichlordithiophenylmalonester	3-Äthyl-4-hydroxy-6-chlor-8-methyl-1-thiacumarin	C ₁₂ H ₁₁ ClO ₂ S (254)	181	60	Ber.: C 56,70 H 4,33 Gef.: C 57,24 H 4,90
α -Propyl-dithiophenylmalonester	3-Propyl-4-hydroxy-1-thiacumarin	C ₁₂ H ₁₂ O ₂ S (220)	172	70	Ber.: C 65,46 H 5,45 Gef.: C 65,16 H 5,98
α -Propyl-4,4'-dichlordithiophenylmalonester	3-Propyl-4-hydroxy-6-chlor-1-thiacumarin	C ₁₂ H ₁₁ ClO ₂ S (254)	193	75	Ber.: C 56,58 H 4,32 Gef.: C 56,07 H 4,29
α -Propyl-2,2'-dimethyl-dithiophenylmalonester	3-Propyl-4-hydroxy-8-methyl-1-thiacumarin	C ₁₃ H ₁₄ O ₂ S (234)	177	73	Ber.: C 67,74 H 6,45 Gef.: C 67,26 H 6,55
α -Propyl-2,2'-dibrom-4,4'-dimethyldithiophenylmalonester	3-Propyl-4-hydroxy-6-methyl-8-brom-1-thiacumarin	C ₁₃ H ₁₃ BrO ₂ S (313)	202	65	Ber.: C 49,83 H 4,15 Gef.: C 50,32 H 4,68
α -Butyl-dithiophenylmalonester	3-Butyl-4-hydroxy-1-thiacumarin	C ₁₃ H ₁₄ O ₂ S (234)	173	90	Ber.: C 66,67 H 5,98 Gef.: C 67,16 H 6,41
α -Butyl-3,3'-dimethyl-dithiophenylmalonester	3-Butyl-4-hydroxy-7-methyl-1-thiacumarin	C ₁₄ H ₁₆ O ₂ S (248)	168	87	Ber.: C 67,74 H 6,45 Gef.: C 67,16 H 6,55
α -Butyl-2,2',5,5'-tetramethyldithiophenylmalonester	3-Butyl-4-hydroxy-5,8-dimethyl-1-thiacumarin	C ₁₅ H ₁₈ O ₂ S (262)	170	91	Ber.: C 68,71 H 6,87 Gef.: C 68,68 H 6,86

*) Kristallisiert aus Chlorbenzol.