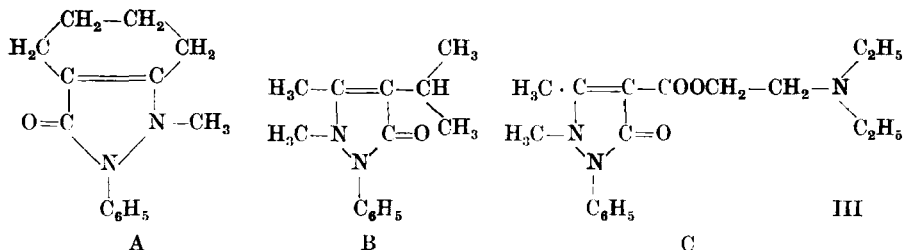


1456. Josef Klosa

Kondensation von Antipyrin mit heterocyclischen Aldehyden*)

(Eingegangen am 19. Juli 1955)

Als Antipyretica und Analgetica haben unter den Pyrazolonen das 1-Phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon, Antipyrin¹⁾ und sein Derivat, das 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-dimethylamino-pyrazolon-(5), das Pyramidon²⁾, eine beherrschende Stellung, und diese auch trotz der zahlreich dargestellten Derivate³⁾ bis heute gehalten. Manche Nebenwirkungen dieser beiden Medikamente (wie Schweißausbruch, Wirkung auf Blutbild usw.) haben die Arzneimittelsynthetiker nicht ruhen lassen, zu versuchen, noch bessere Produkte aufzubauen und pharmakologisch prüfen zu lassen. Als Ergebnis dieser Untersuchung können einige weitere Substanzen angeführt werden, so daß 1-Phenyl-2-methyl-3,4-cyclotetramethylen-pyrazolon⁴⁾ (A), welches in dem Handelspräparat „Temagin“ enthalten ist und noch stärker antipyretisch wirken soll als Antipyrin⁵⁾. In dem gut wirkenden „Saridon“⁶⁾ liegt 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-isopropyl-pyrazolon⁷⁾ (B) vor und schließlich in „Polinal“ ein Ester zwischen β -Diäthyl-aminoäthanol und Antipyrin-4-carbonsäure (C), welche besonders von H. P. Kaufmann und Huang⁷⁾ untersucht worden ist.



Aus der Konstitution der drei letzten Körper, welche in der Therapie eine größere Bedeutung haben, ersehen wir, daß es für eine gute analgetische und fieberwidrige

*) Die Ausführung der experimentellen Arbeiten erfolgte unter Mitarbeit von Herrn *Alfred Gallinat* und Herrn *Egon Möller* (Schweden).

¹⁾ L. Knorr, DRP 26429; 33536; 40237; 42726.

²⁾ DRP 90959; 97011.

³⁾ Vgl. Übersicht S. Fränkel, Arzneimittelsynthese, 4. Aufl. 1918, S. 211—229.

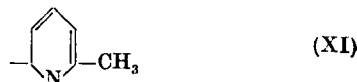
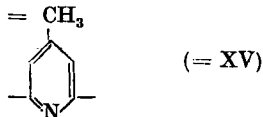
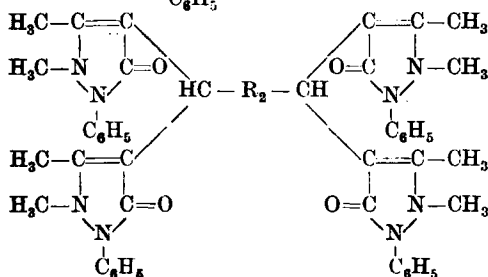
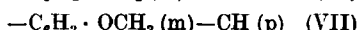
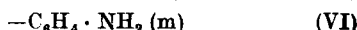
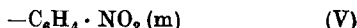
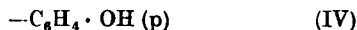
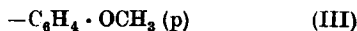
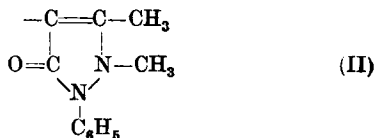
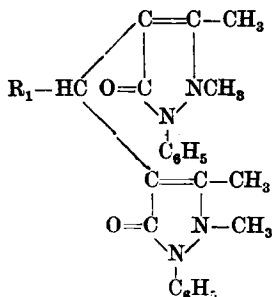
⁴⁾ C. Mannich, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 267, 699 (1929); J. Lee und W. G. Christiansen, J. Amer. pharmaz. Assoc. 25, 210 (1936); DRP 668628.

⁵⁾ Kreckel und Graff, Dtsch. med. Wschr. 63, 830 (1937).

⁶⁾ DRP 558473.

⁷⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 1214 (1942); DRP 735266. Vgl. DBP. 907296.

Wirkung nicht unbedingt nötig ist⁸⁾, daß am C₄ des Antipyrins in der Seitenkette unmittelbar N haftet, wie es bei Pyramidon der Fall ist. Wir kondensierten folglich Antipyrin mit verschiedenen Aldehyden, vorzüglich heterocyclischen. Bereits Knorr⁹⁾ stellte durch Kondensation von Antipyrin mit Benzaldehyd bei Gegenwart von konz. Salzsäure das 4,4'-Benzal-di-antipyrin (I) dar; wir stellten dieselbe Verbindung mit Hilfe von konz. Schwefelsäure als wasserentziehendes Mittel dar und kondensierten ebenso Antipyrin in Gegenwart von konz. Schwefelsäure zu Triantipyrylmethan (II), welches zuerst von K. Bodendorf und Mitarbeiter¹⁰⁾ dargestellt wurde. Von aromatischen Aldehyden kondensierten wir eine Anzahl mit verschiedenen Substituenten, so Antipyrin mit Anisaldehyd zu [Bis-(4-antipyrinyl)]-[4-methoxyphenyl]-methan (III), mit p-Oxybenzaldehyd zu [Bis-(4-antipyrinyl)]-[4-oxyphenyl]-methan (IV), mit m-Nitrobenzaldehyd zu [Bis-(4-antipyrinyl)]-[m-nitrophenyl]-methan (V), deren Nitrogruppe mit Stannochlorid sich reduzieren ließ (VI). Vanillin ergab [Bis-(4-antipyrinyl)]-[3-methoxy-4-oxyphenyl]-methan (VII).



⁸⁾ vgl. auch W. Lindemann, Med. Welt 8, 627 (1934); O. Orestano, Arch. ital. Sci. pharm. 8, 353 (1939); V. Saba, J. pharmac. Soc. Japan 57, 269 (1937).

⁹⁾ L. Knorr, Ber. dtsch. chem. Ges. 17, 2039 (1884); sowie weitere Literatur bei P. Duden und H. P. Kaufmann. Nachruf auf L. Knorr, Ber. dtsch. chem. Ges. 60 (A), 1 (1927).

¹⁰⁾ V. Bodendorf, J. Mildner und T. Lehmann, Liebigs Ann. Chem. 563, 1 (1949).

Mit Furfurol wurden dunkle harzige Produkte erhalten. Jedoch konnten mit Pyridinaldehyden und Chinolinaldehyden glatte Kondensationen sowohl bei Gegenwart konz. Salzsäure als auch noch besser mit Hilfe konz. Schwefelsäure erzielt werden. Es wurden erhalten mit Pyridin-aldehyd-(2) das [Bis-(4-antipyryl)]-[pyridyl-(2)]-methan (VII), mit Pyridin-aldehyd-(3) das [Bis-(4-antipyryl)]-[pyridyl-(3)]-methan (VIII), mit Pyridin-aldehyd-(4) das [Bis-(4-antipyryl)]-[pyridyl-(4)]-methan (IX), mit 6-Methyl-pyridin-aldehyd-(2), das [Bis-(4-antipyryl)]-[6-methyl-pyridyl-(2)]-methan (X), mit Chinolin-aldehyd-(2) das [Bis-(4-antipyryl)]-[Chinolyl-(2)]-methan (XI), mit Chinolin-aldehyd-(4) das [Bis-(4-antipyryl)]-[Chinolyl-(4)]-methan (XII); mit Pyridin-dialdehyden reagierten beide Aldehydgruppen, so daß aus Pyridin-2,6-dialdehyd 2,6-Bis-[di-(4-antipyryl)-methyl]-pyridin (XIII) und aus 4-Methyl-pyridin-2,6-dialdehyd das 2,6-Bis-[di-(4-antipyryl)-methyl]-4-methyl-pyridin (XIV) gebildet wurden.

Mit Zimtaldehyd und allgemeinen ungesättigten Aldehyden wurden bei Verwendung von konz. Schwefelsäure als Kondensationsmittel schwer zu reinigende Kondensationsprodukte erhalten. Im allgemeinen zeigte sich, daß die oben dargestellten Kondensationsprodukte nicht minder schwer zu reinigen waren, und zwar gleichgültig, ob konz. Schwefelsäure oder konz. Salzsäure als Kondensationsmittel verwendet wurden. Direkt aus Alkohol ließen sich die Rohprodukte selten reinigen und umkristallisieren, es resultierten dann stets Öle, die nur nach wochenlangem Stehen im Eisschrank allmählich erstarrten. Durch Umlösen aus Chloroform und Petroläther zeigte sich, daß die Antipyrinderivate stets Chloroform in den Kristallen eingeschlossen enthielten, welches am besten durch Trocknen im Vakuum entfernt wurde. Dieses Kristallchloroform war so fest gebunden, daß die Kondensationsprodukte auch durch wiederholtes Umkristallisieren und Kochen in Alkohol Chloroform nicht frei gaben.

Die Antipyrinderivate mit Pyridin- und Chinolinaldehyden stellen Basen dar, welche mit Mineralsäuren, sowie sauer reagierenden Substanzen, wie Theophyllin und seinen Derivaten, Salze ergeben, die in Wasser gut löslich sind.

In der antipyretischen und analgetischen, sowie auch antiphlogistischen Wirkung übertrafen einige Kondensationsprodukte mit Pyridindialdehyden und Chinolinaldehyden das Antipyrin und zum Teil auch Pyramidon bedeutend.

Beschreibung der Versuche

4,4'-Benzal-diantipyrin (I)

In 5 cm³ konzentrierter Schwefelsäure wurden 5 g Antipyrin suspendiert; unter Rühren und Schütteln wurden 1,8 g Benzaldehyd eingetragen und das Ganze 90 Min. auf dem Dampfbade auf 80–90° C erhitzt; das öltartige, rötliche Reaktionsprodukt wurde abkühlen gelassen, dann unter Rühren und Kühlen in die 10fache Menge Wasser gegossen. Es fiel sofort ein grauer Niederschlag aus. Nun wurde mit verdünntem Ammoniak schwach alkalisch gemacht. Der Niederschlag wurde etwas heller. Nach 30 Min. langem Stehen wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Roh-Schmp.: 175–180° C, aus Alkohol in farblosen Nadeln Schmp.: 203–205° C; dagegen durch Lösen in Chloroform, Versetzen mit Petroläther bis zur Trübung Schmp.: 112–118° C. Es kristallisiert mit eingeschlossenem Chloroform in Form einer Molekularverbindung, Chloroform kann durch Trocknen

bei 60—80° C, oder noch besser im Vakuum entfernt werden, so daß nach erneuter Umkristallisation aus Alkohol ein Schmelzpunkt von 203—205° C erreicht wurde.

[Bis-(4-antipyryl)]-(4-methoxy-phenyl)-methan (III)

Ansatz und Arbeitsweise mit Anisaldehyd analog wie bei I. Es resultiert ein orange gefärbtes öliges Reaktionsgut, welches mit Wasser versetzt wurde; ölige Ausscheidung wurde mit verdünntem Ammoniak bis zum Geruch des letzteren versetzt. Färbung verschwand, schwarz gefärbte harzige Ausscheidung, die zu einer festen Masse erstarrte. Reinigung zeigte sich als äußerst schwierig. Aus Chloroform und Petroläther nach längerem Stehen gefärbte Kristalle, teils auch mehligartiger Niederschlag. Schmp.: ab 190° C, intensive Rotfärbung, dann fortlaufende Zersetzung bis 240° C. Aus Alkohol und Wasser Ausscheidung eines Öles, das nur schwer kristallisierte.

$C_{30}H_{30}O_3N_4$ (494) Ber.: N 11,33% Gef.: N 11,51%

[Bis-(4-antipyryl)]-(4-oxyphenyl)-methan (IV)

Ansatz und Arbeitsweise mit Oxybenzaldehyd wie bei (I). Das rot gefärbte Reaktionsprodukt wurde in die 10fache Menge Wasser eingetragen. Es fiel sofort ein rötliches Pulver aus, es wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Aus viel Alkohol umkristallisiert rosa Kristalle, Schmp.: über 260° C unter Zersetzung.

Die Substanz zeigte sich in allen Lösungsmitteln sehr schwer löslich, unlöslich in Äther, Benzol, Wasser, Aceton, Chloroform. In Eisessig teilweise löslich mit blutroter Farbe. Wurde die wäßrige Suspension in Wasser mit Ammoniak übergossen, dann bildete sich eine violette Farbe, ebenso nahmen die Kristalle die gleiche Farbe an.

$C_{29}H_{28}O_3N_4$ (480) Ber.: N 11,66% Gef.: N 11,24%

[Bis-(4-antipyryl)]-(m-nitrophenyl)-methan (V)

Ansatz mit Nitrobenzaldehyd analog wie bei (I). Das gelbrot gefärbte Reaktionsprodukt wurde in Wasser eingetragen. Es fiel sofort ein gelbes mikrokristallines Pulver aus, das abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurde. Schmp.: 175—177° C; aus Chloroform und Petroläther mit Kristallchloroform, Schmp.: 146—148° C unter Aufschäumen; letztere Kristalle geben auch aus Alkohol umkristallisiert einen Schmelzpunkt von 146—148° C; erst nach Vertreiben des Chloroforms im Vakuum wurde der Schmelzpunkt von 177 bis 179° C erreicht.

$C_{29}H_{27}O_4N_5$ (509) Ber.: N 13,75% Gef.: N 13,48%

[Bis-(4-antipyryl)]-(m-aminophenol)-methan (VI)

2 g V wurden in 20 cm³ konzentrierte Salzsäure heiß gelöst und dann abkühlen gelassen und bei gewöhnlicher Temperatur wurden portionsweise unter Rühren 14—16 g Stannochlorid eingetragen. Bereits bei den ersten Gaben des Reduktionsmittels begann sich ein farbloser Niederschlag abzuseiden. Es wurde schließlich noch 70 Min. auf dem Wasserbade auf 50—60° C erwärmt und abkühlen gelassen. Das in Form eines Zinndoppelsalzes ausgeschiedene Reaktionsprodukt wurde mit konzentrierter Kalilauge unter Kühlung alkalisch gemacht. Der farblose Niederschlag wurde abgesaugt, gründlich mit Wasser gewaschen, getrocknet und mit 96%igem Alkohol ausgekocht. Die alkoholische Lösung wurde auf die Hälfte des ursprünglichen Volumens eingedampft und mit Wasser verdünnt. Milchige Trübung, und nach einigen Stunden schieden sich farblose würfelförmige Kristalle ab. Schmp.: 145—147° C; aus Alkohol und Wasser

$C_{29}H_{29}O_2N_5$ (479) Ber.: N 14,40% Gef.: N 14,13%

Acetylderivat: 1 g VI wurden mit 6 cm³ Essigsäureanhydrid übergossen und 20 Min. auf dem Wasserbade bis zur Lösung erhitzt. Das rosa gefärbte Reaktionsprodukt wurde über Nacht sich selbst überlassen. Es kristallisierten schöne farblose Nadeln aus. Schmp.: 199—201° C, aus Alkohol Schmp.: 203—205° C.

[Bis-(4-antipyril)]-(3-methoxy-4-oxy-phenyl)-methan (VII)

1,5 g Vanillin wurden in eine Suspension von 5 g Antipyrin in 6 cm³ konzentrierte Salzsäure eingetragen und 2 Std. auf dem Wasserbade auf 85—95° C erhitzt; das rosa gefärbte Reaktionsprodukt wurde über Nacht sich selber überlassen. In dem sirupösen Reaktionsprodukt schieden sich farblose Kristalle ab. Es wurde mit der 15fachen Menge Wasser verdünnt, wobei sich farblose Kristalle ausschieden. Es wurde abgesaugt, getrocknet und aus wenig heißem Wasser umkristallisiert, lange farblose Nadeln, Schmp.: 110—113° C; sehr leicht löslich in Alkohol, Chloroform und den üblichen organischen Lösungsmitteln, unlöslich in Alkalien, löslich in warmer verdünnter Mineralsäure. Die Kristalle färbten sich bei längerem Liegen an der Luft rosa.

$C_{30}H_{30}O_4N_4$ (510) Ber.: N 10,98% Gef.: N 10,67%

Eine wäßrige Lösung gab mit Ferrichloridlösung eine tieffblaurote Farbreaktion.

Eine alkoholische Lösung mit ein paar Tropfen konzentrierter Schwefelsäure: Rosafärbung.

Eine Eisessiglösung und konzentrierte Schwefelsäure, ebenfalls Rosafärbung.

Triantiprylmethan (VII)

Aus Antipyrin-4-aldehyd analog wie (I). Dauer der Erhitzung 2 Std. Das orange gefärbte sirupöse Reaktionsprodukt wurde erst nach Verdünnen mit Wasser ammoniakalisch gemacht, Abscheidung eines hellbraunen Harzes, das nach einigen Stunden fest wurde. Aus wenig Wasser und Alkohol Schmp.: 195—197° C mit 6 Mol Kristallwasser, wasserfrei. Schmp.: 238—240° C (unter Zersetzung).

$C_{34}H_{34}N_6O_3$ (573) Ber.: N 14,63% Gef.: N 14,45%

[Bis-(4-antipyril)]-[pyridyl-(2)]-methan (VIII)

Ansatz und Arbeitsweise mit Pyridin-aldehyd-(2) analog wie bei (I). Das dunkelweinrot gefärbte ölige Reaktionsprodukt wurde in die 15fache Menge Wasser eingetragen. Es löste sich alles glatt auf. Nun wurde unter Kühlung vorsichtig alkalisch gemacht. Es fiel ein gelber amorpher Niederschlag aus, der nach einstündigem Stehen abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurde. Nach mehrmaliger Umkristallisation aus Alkohol Schmp.: 211—213° C.

$C_{28}H_{27}O_2N_5$ (465) Ber.: N 15,05% Gef.: N 14,83%

[Bis-(4-antipyril)]-[pyridyl-(3)]-methan (IX)

Aus Pyridin-aldehyd-(3) und Antipyrin-4-aldehyd analog wie (I). Das gelbrote Reaktionsprodukt wurde nach Verdünnen mit Wasser vorsichtig ammoniakalisch gemacht. Es trat eine milchige Trübung ein, die jedoch bei zu starkem Zusatz von Ammoniak wieder verschwand. Nach einigen Stunden schied sich ein gelbes Öl ab, welches nach Stehen im Eisschrank zu schönen farblosen Kristallaggregaten erstarrte. Aus Chloroform und Petroläther farblose Nadeln. Schmp.: 83—85° C. Aus Alkohol und Wasser kugelige Kristalle, Schmp.: 115—117° C.

$C_{28}H_{27}O_2N_5$ (465) Ber.: N 15,05% Gef.: N 14,79%

[Bis-(4-antipyril)]-[pyridil-(4)]-methan (X)

Mit Pyridin-aldehyd-(4) analog wie (I); jedoch setzte die Reaktion bereits bei Zusatz von Pyridinaldehyd-(4) unter erheblicher Wärmeentwicklung ein, so daß zur Vervollständigung der Reaktion nur 13—30 Min. auf 80—90° C auf dem Wasserbade erhitzt wurde. Das sirupöse, dunkelrote Reaktionsprodukt wurde nach Kühlung in Wasser gegossen, ammoniakalisch gemacht, so daß ein weißer Niederschlag gebildet wurde, der nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol und Fällen mit Wasser gereinigt wurde. Schmp.: 243—245° C.

$C_{28}H_{27}O_2N_5$ (465) Ber.: N 15,05% Gef.: N 14,90%

[Bis-(4-antipyryl)]-[6-methyl-pyridyl-(2)]-methan (XI)

Mit 6-Methyl-pyridin-aldehyd-(2) analog wie (I). Es wurde 6 Std. auf 80—90° C erhitzt. Nach Versetzen des Reaktionsproduktes mit Ammoniak wurde die ölige Ausscheidung über Nacht in den Eisschrank gestellt, so daß ein kristallines Produkt erhalten wurde.

Aus Alkohol Schmp.: 213—215° C, aus Chloroform und Petroläther Schmp.: 202—204° C, nach Trocknen im Vakuum Schmp.: 201—210° C.

 $C_{29}H_{29}O_2N_5$ (479)

Ber.: N 14,61%

Gef.: N 14,20%

Die Pyridinderivate zeigten sich löslich in Mineralsalzen und Wasser bei Gegenwart sauer reagierender Substanzen, z. B. Theophyllin, unlöslich in reinem Wasser. Durch Alkalien wurden sie gefällt, löslich in Chloroform, Alkoholen, Benzol, unlöslich in Petroläther, schwer in Äther.

[Bis-(4-antipyryl)]-[chinolyl-(2)]-methan (XII)

Mit Chinolin-aldehyd-(2) analog wie (I). Erhitzung 2 Std. Das tiefdunkelrot gefärbte sirupöse Reaktionsprodukt wurde nach Verdünnen mit Wasser ammoniakalisch gemacht, Ausfall eines amorphen Niederschlages, welcher zu einem gelblichen Harz zusammenklumpte. Nach mehrstündigem Stehen im Eisschrank wurde er fest. Er wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und auf Ton getrocknet. Aus Chloroform und Petroläther schöne farblose Nadeln mit Kristallchloroform, Schmp.: ab 125° C, Verfärbung und Zersetzung bei 137—139° C geschmolzen; aus Alkohol Schmp.: 173—175° C; letzte Umkristallisation muß vorsichtig geschehen, in möglichst wenig heißem Alkohol lösen, dann bis zur schwachen Trübung Wasser zusetzen und stehen lassen; wird bis zur intensiven Trübung Wasser zugesetzt, so werden klebrige Produkte erhalten; bei richtiger Umkristallisation aus Alkohol und wenig Wasser kugelige Aggregate.

 $C_{32}H_{29}O_2N_5$ (515)

Ber.: N 13,59%

Gef.: N 13,31%

[Bis-(4-antipyryl)]-[chinolyl-4)]-methan (XIII)

Mit Chinolin-aldehyd-(4) wie vorstehend. Aus Chloroform und Petroläther schöne balkenartige Kristalle, teils zu Sternen angeordnet. Schmp.: ab 115° C Schrumpfung, bei 123—125° C geschmolzen, dann wieder fest und bei 243—245° C unter intensiver Braunfärbung geschmolzen. Kristallechloroform geht jedoch schon nach längerem Liegen an der Luft flüchtig. Aus Alkohol und Fällen mit Wasser schöne farblose Kristalle, Schmp.: 251—253° C, beginnt bei 220° C braun zu werden. Bräunung schreitet bis zur Zersetzung bei 251—253° C fort.

 $C_{32}H_{29}O_2N_5$ (515)

Ber.: N 13,59%

Gef.: N 13,21%

Die Löslichkeit der Chinolinderivate entspricht derjenigen der Pyridinderivate.

2,6-Bis-[di-(4-antipyryl)-methyl]-pyridin (XIV)

Aus Pyridin-2,6-dialdehyd und dreistündiges Erhitzen auf dem Wasserbade auf 80 bis 90° C. Nach Verdünnen mit Wasser und Versetzen mit Ammoniak grauer amorpher Niederschlag. Aus Chloroform und Petroläther zu Sternen angeordnet charakteristische Kristalle. Schmp.: 179—181° C, aus Alkohol und wenig Wasser farblose charakteristische Kristallaggregate. Schmp.: 206—208° C.

 $C_{51}H_{49}O_4N_9$ (851)

Ber.: N 14,80%

Gef.: N 14,51%

2,6-Bis-[di-(4-antipyryl)-methyl]-4-methyl-pyridin (XV)

Aus 4-Methyl-pyridin-2,6-dialdehyd wie vorstehend. Aus Chloroform und Petroläther schöne lange, zu Büscheln angeordnete Nadeln. Schmp.: 183—185° C wird bei langsamen Erhitzen bei 190—200° C wieder fest, geschmolzen unter Verkohlung bei 230—235° C, enthält Kristallchloroform. Aus Alkohol und Wasser zunächst farbloses Öl, das nach längerem Stehen im Eisschrank zu schönen, weißen Kristallen erstarrt. Schmp.: ab 240° C. Braunfärbung, bei 266—268° C geschmolzen.

 $C_{52}H_{51}O_4N_9$ (865)

Ber.: N 14,56%

Gef.: N 14,36%

Die Kristallisationsfähigkeit der beiden letzten Körper ist bedeutend besser als diejenige der Chinolin-aldehyd- und Pyridin-monoaldehyd-derivate.

Sämtliche dargestellten Antipyrinderivate (I—XV) halten außerordentlich leicht und fest Lösungsmittelmoleküle gebunden, so daß zur Erreichung einwandfreier Analysen vor der Verbrennung eine mehrstündige Trocknung in der Trockenpistole nötig ist, selbst bei mehrstündigem Liegen an der Luft oder längerem Stehen der Substanzen in nicht zugeschmolzenen Glasgefäßen wird Wasser angezogen und als Kristallwasser angelagert, dadurch ändern sich auch je nach dem Gehalt des gebundenen Lösungsmittels bzw. Wassers die Schmelzpunkte.

1457. Josef Klosa

Über die Friessche-Reaktion in der 4-Oxycumarin-Reihe

Aus dem wissenschaftlichen Labor der ASAL, Berlin

(Eingegangen am 25. Juli 1955)

Mit Hilfe der *Friesschen* Reaktion ist es bekanntlich möglich, unter Mitwirkung eines Metallhalogenides, vorzüglich wasserfreiem Aluminiumchlorid, einen Phenol-ester in ein Oxyphenylketon umzulagern. Diese Umlagerungsreaktion vermag auch in mancher Hinsicht einen Einblick in die Elektronenkonfiguration eines Moleküls zu gewähren, und zwar besonders dann, wenn eine Substanz in mehreren tautomeren Formen zu reagieren vermag, wie es bei 4-Oxycumarin der Fall ist¹⁾. 3-Acyl-4-oxycumarine sind von *T. Ukita* und Mitarbeiter²⁾ durch Einwirkung entsprechender Acylchloride auf 4-Oxycumarin bei Anwesenheit von Piperidin erhalten worden; später stellten *K. P. Link* und *H. R. Eisenhauer*³⁾ fest, daß 3-Acyl-4-oxycumarin durch Umlagerung der 4-Acyloxy-cumarin-derivate bei Behandlung mit Pyridinhydrochlorid gebildet wurden. Es würde also — anders gesagt — für die Umlagerung das Pyridinhydrochlorid verantwortlich sein. Jüngst konnten *K. Verš* und *V. Horák*⁴⁾ zeigen, daß das schwieriger zugängliche 3-Benzoyl-4-oxycumarin in guter Ausbeute aus 4-Benzoyl-oxycumarin gemäß der Arbeitsweise der *Friesschen* Reaktion bei Gegenwart von wasserfreiem Aluminiumchlorid durch Umlagerung erhalten werden kann. Weitere Untersuchungen mit anderen Körpern sind von den beiden letzten Forschern in dieser Frage nicht durchgeführt worden, jedoch ist recht deutlich darauf hingewiesen worden, daß die Bildung der 3-Acyl-4-oxycumarine aus den entsprechenden 4-Acyloxy-cumarin-derivaten der *Friesschen* Reaktion folgt und daß dem Pyridinhydrochlorid lediglich für diese Umlagerung die Rolle eines Katalysators zukommt.

Wir haben in unseren früheren Arbeiten⁵⁾ gezeigt, daß sich 3-Acyl-4-oxycumarine glatt, rasch und in außerordentlich guter Ausbeute aus 4-Oxycumarin und Fettsäuren bei Gegenwart von Phosphoroxychlorid darstellen lassen, ohne daß die vorherige Bildung von 4-Acyloxy-cumarinen nachweisbar gewesen wäre, andernfalls

¹⁾ *F. Arndt* u. Mitarb., Chem. Ber. 84, 320 (1951).

²⁾ *T. Ukita, Sh. Nojima* und *M. Matsumoto*, J. Amer. chem. Soc. 72, 5143 (1950).

³⁾ Ebenda 75, 2044 (1953).

⁴⁾ Collect. czechoslow. chem. Commun. Vol. 20, 371 (1955).

⁵⁾ *J. Klosa*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 288, 356 (1955), sowie vgl. derselbe, ebenda 286, 42 (1953).