

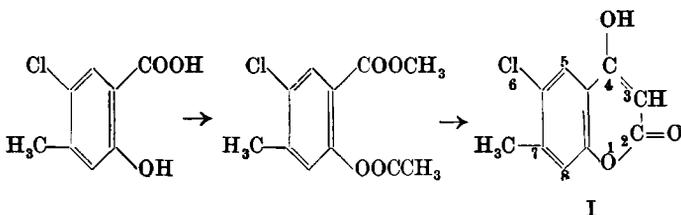
1486. Josef Klosa

Synthese von Derivaten des 4-Oxy-6-chlor-7-methyl-cumarins

Aus dem wissenschaftlichen Labor der ASAL (Berlin)

(Eingegangen am 31. Januar 1956)

In Fortsetzung des systematischen Aufbaues von Derivaten des 4-Oxycumarins¹⁾ wurde das 4-Oxy-6-chlor-7-methyl-cumarin (I) aus der 2-Oxy-4-methyl-5-chlor-benzoesäure über den entsprechenden Ester mit Hilfe von Natrium in Paraffinöl synthetisiert:



I wurde mit einer Anzahl von Aldehyden zu den erwarteten Bis-[4-oxy-6-chlor-7-methyl]-cumarinen kondensiert (II—XII). Die Kondensationen spielten sich glatt ab. Schließlich wurden durch Erhitzen von I mit Carbonsäuren bei Gegenwart von Phosphoroxychlorid die erwarteten 3-Alkyl-(bzw. Pyridyl)-[4-oxy-6-chlor-7-methyl]-ketone erhalten (XIII—XXI).

Während bei den Bis-(4-oxy-6-chlor-7-methyl)-cumarinen keine besonders hervorzuhebende Antikoagulationswirkung zu verzeichnen war, scheinen die entsprechenden Ketone durch raschen Wirkungseintritt und schnelles Abklingen der Wirkung bedeutungsvoll zu werden.

Beschreibung der Versuche

4-Oxy-6-chlor-7-methyl-cumarin (I)

30 g 2-Oxyacetyl-4-methyl-5-chlor-benzoesäuremethylester wurden in 200 cm³ Paraffinöl suspendiert. Diese Suspension wurde nun auf ca. 200° C erhitzt und 5—7 g Natrium in Scheiben geschnitten in der Weise eingetragen, daß die Temperatur nicht über 250° C stieg. Nach Beendigung der Natriumzuführung wurde noch 2 Stunden auf 230° C gehalten, wobei sich eine körnige braune Masse abschied. Nach Abkühlen und Stehen über Nacht wurde das braun gefärbte Reaktionsgut abgesaugt und mit Petroläther gewaschen. Nach Trocknen wurde im Mörser zerrieben und die Masse portionsweise in Wasser zur Auflösung gebracht. Die wäßrige Lösung wurde mit Tierkohle entfärbt und das Filtrat zunächst auf einen p_H-Wert von 2—3 gebracht. Der ockerbraune Niederschlag wurde zunächst aus Eisessig, dann Alkohol umkristallisiert und schließlich noch einmal aus Eis-

¹⁾ J. Klosa, Arch. Pharmaz. Ber. deutsch. pharmaz. Ges. 286, 42 (1953); 288, 356 (1955).

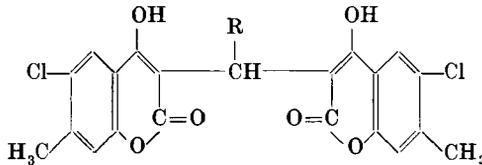
Nr.	Aldehyde	R	Formel	Mol.-Gew.	Analysen Ber. Cl Gef. Cl in %	Schmp.
II	Formaldehyd	H	$C_{21}H_{14}O_6Cl_2$	433	16,39 16,41	sintert ab 292°, schmilzt braunrot bei 330—332° C
III	Acetaldehyd	—CH ₃	$C_{22}H_{16}O_6Cl_2$	447	15,88 15,67	sintert bei 120° C, schmilzt braun bei 236° C
IV	Propionaldehyd	—C ₂ H ₅	$C_{23}H_{18}O_6Cl_2$	461	15,36 15,21	236—238° C
V	n-Butanal	—C ₃ H ₇	$C_{24}H_{20}O_6Cl$	440,5	8,05 8,21	219—221° C
VI	Benzaldehyd	—C ₆ H ₄ O ₆	$C_{27}H_{16}O_6Cl_2$	510	13,92 13,64	214—216° C
VII	p-Oxybenzaldehyd	—C ₆ H ₄ OH	$C_{27}H_{18}O_7Cl_2$	525	13,49 13,21	159—160° C (rote Schmelze)
VIII	Anisaldehyd	—C ₆ H ₄ OCH ₃	$C_{28}H_{21}O_7Cl$	504,5	7,03 7,14	250—252° C rot- braune Schmelze
IX	Pyridin-3-aldehyd	—C ₅ H ₄ N	$C_{22}H_{16}O_6Cl_2N$	511	13,89 13,54	248—250° C rot- braune Schmelze
X	Pyridin-4-aldehyd	—C ₅ H ₄ N	$C_{22}H_{16}O_6ClN$	475,5	7,46 7,41	275—277° C rot- braune Schmelze
XI	6-Methylpyridin-2-aldehyd	—C ₅ H ₆ N	$C_{27}H_{20}O_6ClN$	489,5	7,25 7,26	263—265° C dunkel- braune Schmelze
XII	Chinolin-2-aldehyd	—C ₉ H ₆ N	$C_{30}H_{20}O_6ClN$	525,5	6,75 6,55	273—275° C dunkel- braune Schmelze

essig umkristallisiert; Schmp.: ab 225° C, Braunfärbung bei 235—240° C unter Zersetzung geschmolzen. Ausbeute: 1,5 g.

$C_{10}H_7O_3Cl$ (210,5)	Ber.: C 57,00%	H 3,32%	Cl 16,86%
	Gef.: » 56,81%	» 3,41%	» 16,74%

Unlöslich in kaltem Wasser, sehr schwer in heißem, löslich in warmem Methanol, Äthanol und Eisessig, sehr schwer in siedendem Aceton, unlöslich in Äther, Benzol und Chloroform.

Bis-(4-oxy-6-chlor-7-methyl-cumarine) (II—XII)

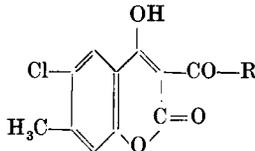


0,2 Mol I wurden mit 0,1 Mol der Aldehyde in Wasser (wenn Aldehyde in Wasser löslich sind) oder Alkohol (bei wasserunlöslichen Aldehyden) 1—3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Kondensationsprodukte fielen gewöhnlich sofort während der Kochzeit aus. Das war bei Kondensationen im wäßrigen Medium der Fall. In alkoholischer Lösung mußte der Alkohol gewöhnlich auf die Hälfte eingedampft werden.

Die nachfolgende Tabelle gibt die erhaltenen Verbindungen an:

II—VI kristallisiert in farblosen Kristallen, VII in orange gefärbten, IX und XI in farblosen Kristallen, X in gelb gefärbten und VII in rotviolett gefärbten. Beim Kochen von I mit Chinolin-2-aldehyd färbt sich das Reaktionsgut rotviolett. Die beschriebenen Bis-[4-oxy-cumarine] waren in Alkohol schwer löslich, unlöslich in Wasser, Benzol, Chloroform und Äther. Sie ließen sich am besten aus Eisessig umkristallisieren.

3-Alkyl(bzw. Pyridyl)-[4-oxy-6-chlor-7-methyl-cumarin]-ketone (XIII—XXI)



3 Teile I wurden mit 8 Teilen einer Karbonsäure versetzt. Dazu 1,5—2 Teile Phosphoroxychlorid zugesetzt und das Ganze 15—20 Minuten vorsichtig unter Rückfluß auf dem Drahtnetz oder Sandbade erhitzt. Die Ketone kristallisierten gewöhnlich nach dem Abkühlen aus; andernfalls wurde in Eiswasser gegossen, wobei die Ketone ausfielen. Sie wurden aus Alkohol umkristallisiert.

Folgende Verbindungen wurden dargestellt:

Nr.	Carbonsäure	R	Formel	Mol.-Gew.	Analysen Ber. Cl Gef. Cl in %	Schmp.
XIII	Essigsäure	—CH ₃	C ₁₃ H ₉ O ₄ Cl	252,5	14,05 14,12	210—212° C
XIV	Propionsäure	—C ₂ H ₅	C ₁₃ H ₁₁ O ₄ Cl	266,5	13,32 13,58	sintert bis 165° C, 171—173° C geschmolzen
XV	n-Buttersäure	—C ₃ H ₇ (n)	C ₁₄ H ₁₃ O ₄ Cl	280,5	12,65 12,41	176—178° C gelbe Schmelze
XVI	Iso-Buttersäure	—C ₃ H ₇ (iso)	C ₁₄ H ₁₃ O ₄ Cl	280,5	12,65 12,56	173—175° C braune Schmelze
XVII	n-Valeriansäure	—C ₄ H ₉ (n)	C ₁₅ H ₁₅ O ₄ Cl	294,5	12,05 11,94	164—166° C
XVIII	iso-Valeriansäure	—C ₄ H ₉ (iso)	C ₁₅ H ₁₅ O ₄ Cl	294,5	12,05 12,00	170—172° C
XIX	Nicotinsäure	—C ₅ H ₄ N	C ₁₆ H ₁₀ O ₄ ClN	315,5	11,25 11,71	178—180° C
XX	Isonicotinsäure	—C ₅ H ₄ N	C ₁₆ H ₁₀ O ₄ ClN	315,5	11,25 11,99	173—175° C
XXI	Picolinsäure	—C ₅ H ₄ N	C ₁₆ H ₁₀ O ₄ ClN	315,5	11,25 11,64	143—145° C

XIII—XVIII kristallisiert in schwach gelben und charakteristisch schönen Kristallen, XIX, XX und XXI waren schwach braun gefärbt. Die Ketone waren gut löslich in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln, unlöslich in Wasser, gut löslich in Alkalien mit gelber Farbe.