

wurden 4,2 g 1-(Piperidyl-2)-2-[2-(pentyl-3-)-piperidyl-1]-äthan (63,3%) erhalten; Kp.₁₃: 184—187°, n_D²⁰: 1,4900.

Hydrochlorid: Bei Versetzen der Base mit ätherischer Salzsäure schmierige Fällung, die sich als nicht umkristallisierbar erwies.

Analyse: C₁₇H₃₄N₂ (266,47) Ber.: N = 10,51% Gef.: N = 10,37%

(Bestimmt durch Titration mit Überchlorsäure in wasserfreiem Eisessig.)

1463. Josef Klosa

Über die Darstellung von Ketonen der 4-Oxycumarin-Reihe mit Hilfe von Phosphoroxychlorid

(Eingegangen am 23. September 1955)

3-Alkyl-[4-oxycumarin]-ketone (oder auch 3-Acyl-4-oxycumarine genannt) sind durch Umsatz von niederen Fettsäuren mit 4-Oxycumarin bei Gegenwart von Phosphoroxychlorid leicht zugänglich geworden¹⁾. Neben dieser Methode, die wir hier kurz als Phosphoroxychlorid-Methode bezeichnen wollen, sind zuerst 3-Acyl-4-oxycumarine durch Kondensation von β -Ketoestern mit o-Acetoxybenzoylchlorid²⁾, später von *T. Ukita* und Mitarb.³⁾, durch Einwirkung der entsprechenden Acylchloride auf 4-Oxycumarin in Pyridin bei Gegenwart von Piperidin erhalten worden. *V. P. Link* und *H. R. Eisenhauer*⁴⁾ stellten fest, daß die 3-Acyl-4-oxycumarine durch Umlagerung der 4-Acyloxyumarine mit Pyridinhydrochlorid entstehen; schließlich erbrachten *V. Veres* und *V. Horak*⁵⁾ sowie *J. Klosa*⁶⁾ den Nachweis, daß die Umlagerung der Friesschen Reaktion folgt und auch mit einer Reihe weiterer Metallhalogeniden durchführbar ist.

Gegenüber all diesen Methoden zeigte sich die Phosphoroxychlorid-Methode der Darstellung von Ketonen der 4-Oxycumarinreihe als überlegen, so daß es zweckmäßig erschien, diese Reaktion auf eine größere Anzahl von organischen Säuren zu übertragen. Vorerst beschränken wir uns auf Monocarbonsäure, und zwar aliphatische, Arylcarbonsäuren und Carbonsäuren mit heterocyclischem Ring, speziell mit Pyridin- und Chinolinring.

Auch mit höheren aliphatischen Carbonsäuren konnten mühelos die erwarteten Ketone erhalten werden; ebenso zur allgemeinen Überraschung reagierten Pyridin- und Chinolincarbonsäuren zu den entsprechenden 4-Oxycumarin-ketonen:

¹⁾ *J. Klosa*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 288, 356 (1955).

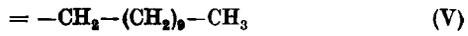
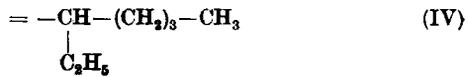
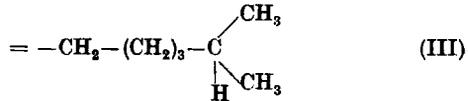
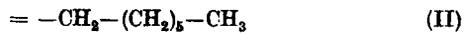
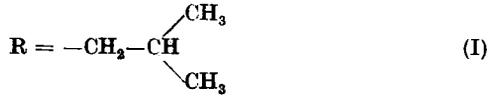
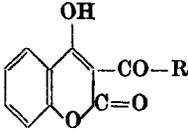
²⁾ *R. Anschütz*, Liebig. Ann. Chem. 367, 165 (1911), 386, 23 (1919).

³⁾ *T. Ukita*, *Sh. Nojima* und *M. Matsumoto*, J. Amer. chem. Soc. 72, 5143 (1950).

⁴⁾ *J. Amer. chem. Soc.* 75, 2044 (1953).

⁵⁾ Collect. czechoslov. chem. Commun. 20, 371 (1955).

⁶⁾ *J. Klosa*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. (in Druck).



Die erhaltenen Ketone gaben alle mit Phenylhydrazin die erwarteten Phenylhydrazone; eine Anzahl derselben ergab jedoch mit Hydroxylamin keine Oxime, dagegen mit Hydrazin die zu erwartenden Hydrazone.

Mit Benzoesäure konnte nicht das 3-Benzoyl-4-oxycumarin erhalten werden. Es bildete sich stets auch bei Variierung der Versuchsbedingungen — wie Einwirkung der Substanzen bei verschiedenen Temperaturen, sei es in der Kälte oder in der Hitze, Benzoylchlorid neben 4-Oxycumarin. Das erstere konnte als Benzanilid leicht identifiziert werden.

Auch Carbonsäuren, welche eine ungesättigte Gruppierung besitzen, wie Crotonsäure, Zimtsäure, gaben nicht die erwarteten Ketone, während substituierte Alkyl-

fettsäuren, wie Cyanessigsäure, zwar Kondensationsprodukte ergaben, aber nicht die erwarteten Ketone waren. Über diese Körper soll in einer gesonderten Arbeit berichtet werden.

Waren jedoch die Arylgruppen von den Carbonsäuregruppen durch Methylenbrücke getrennt, wie es für die Phenylessigsäure oder Naphthylessigsäure typisch ist, so wurden Ketone erhalten, aus 4-Oxycumarin und α -Naphthylessigsäure das n -(α -Naphthylacetyl)-4-oxycumarin (XIII).

Pharmakologisch zeichneten sich die Pyridin- und Chinolinderivate durch eine unerwartet starke durchblutungsfördernde Wirkung aus.

Beschreibung der Versuche

[3-Isobutyl]-4-oxycumarin]-keton [I]

[3-Isovaleryl-4-oxycumarin (I)]

1 g 4-Oxycumarin wurden in 4 cm³ Isovaleriansäure gelöst. In die erkaltete Lösung wurden 3 cm³ Phosphoroxychlorid eingetragen und das Ganze unter Rückfluß 25 bis 35 Min. erhitzt. Es trat Salzsäureentwicklung ein. Nach Beendigung der Kochzeit wurde noch 1 Std. stehen gelassen, dann in Eiswasser eingetragen, schwach braungefärbte Kristalle, die aus Alkohol in farblosen Nadeln kristallisierten.

Schmp.: 79—81° C, Ausbeute: ca. 1 g.

$C_{14}H_{14}O_4$ (246) Ber.: C 68,29% H 5,69%
Gef.: » 68,14% » 5,41%

Alkoholische Lösung gibt mit Ferrichlorid eine orange Farbreaktion, unlöslich in Wasser, löslich in den üblichen organischen Lösungsmitteln.

Phenylhydrazon:

Durch 10 Min. langes Kochen der alkoholischen Lösung von I mit Phenylhydrazin. In Alkohol umkristallisiert strohgelbe Blättchen. Schmp.: 123—125° C.

$C_{20}H_{20}O_3N_2$ (336) Ber.: N 8,33% Gef.: N 8,40%

Hydrazon:

0,5 g I wurden in 4 cm³ 96%igem Alkohol mit 1 cm³ Hydrazinhydrat 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Reaktionsgut wurde 2 Stdn. sich selbst überlassen, mit Wasser verdünnt und mit 2 n-Salzsäure neutralisiert. Ausfall von gelben Kristallen, die aus Alkohol in langen, gelben Nadeln kristallisierten. Schmp.: 158—160° C.

$C_{14}H_{16}O_3N_2$ (260) Ber.: N 10,77% Gef.: N 10,81%

Das Hydrazon ergab durch Erhitzen in Alkohol mit Aldehyden und Ketonen die entsprechenden Azoverbindungen:

| Name | Schmp. | Summenformel | N | |
|------------------|---|----------------------------|------|------|
| | | | Gef. | Ber. |
| Benzaldehyd | 183—185 | $C_{21}H_{20}O_3N_2$ (348) | 8,21 | 8,07 |
| p-Oxybenzaldehyd | 243—245 | $C_{21}H_{18}O_4N_2$ (364) | 7,64 | 7,72 |
| Aceton | ab 98—100° Veränderung, bei 108—110° geschmolzen | $C_{17}H_{20}O_3N_2$ (300) | 9,41 | 9,33 |

Oxim:

Durch 5stündiges Kochen von I mit Hydroxylaminhydrochlorid bei Gegenwart von Natriumacetat, Abdestillation des letzteren, Versetzen des Rückstandes mit Wasser, har-

ziges Öl, das in Alkohol aufgenommen und mit Wasser gefällt wurde, schöne, zarte, farblose Nadeln.

Schmp.: 123—125° C.

$C_{14}H_{15}O_4N$ (261) Ber.: N 5,36% Gef.: N 5,42%

3-(n-Capryl-4-oxycumarin (II)

Ansatz und Aufarbeitung wie bei I. Jedoch zeigte es sich bei den höheren Fettsäuren allgemein als zweckmäßiger, wenn der ölige, teils harzige und dunkelgefärbte Ausfall nach Versetzen des Reaktionsgutes mit Wasser mit 10%igem Natriumbicarbonat- oder Natriumcarbonatlösung ausgezogen wurde. Die sodaalkalischen Lösungen wurden angesäuert, wobei die Ketone fast farblos ausfielen. Sie erstarrten bald und wurden aus Alkohol umkristallisiert.

Roh-Schmp.: 99—101° C; aus Alkohol Blättchen, Schmp.: 105—107° C.

$C_{17}H_{20}O_4$ (288) Ber.: C 70,83% H 6,94%
Gef.: » 70,82% » 6,88%

Phenylhydrazon:

Aus II und Phenylhydrazin in Alkohol; schwach gelbe Blättchen, Schmp.: 150—152° C unter intensiver Gelbfärbung.

$C_{23}H_{26}O_3N_2$ (378) Ber.: N 7,41% Gef.: N 7,39%

Hydrazon:

Aus II und 80%igem Hydrazinhydrat durch Kochen in Alkohol und darauffolgendes Verdünnen mit Wasser und Umkristallisieren mit 2 n-Salzsäure, Roh-Schmp.: 175 bis 177° C, aus Alkohol gelbe Nadeln, Schmp.: 196—198° C unter Schwarzfärbung.

$C_{17}H_{22}O_3N_2$ (302) Ber.: N 9,27% Gef.: N 9,34%

Kondensierte ebenso mit Aldehyden; so mit p-Oxybenzaldehyd. Gelbe Nadeln aus Alkohol, Schmp.: 222—224° C.

$C_{34}H_{28}O_4N_2$ (528) Ber. N 5,30% Gef.: N 5,25%

3-Isocapryl-4-oxycumarin (III)

Darstellung und Arbeitsweise analog wie II. Farblose Nadeln, Schmp.: 80—82° C (aus Alkohol).

$C_{17}H_{20}O_4$ (288) Ber.: C 70,83% H 6,94%
Gef.: » 70,80% » 6,92%

Alkoholische Lösung gibt mit Ferrichlorid: Orange-Farbreaktion.

3-(α -Äthyl-n-capronyl)-4-oxycumarin (IV)

2 g 4-Oxycumarin und 7 g α -Äthyl-n-capronsäure wurden mit 3—4 cm³ Phosphoroxychlorid versetzt. Es wurde unter Rückfluß 10 Min. auf dem Drahtnetz vorsichtig erwärmt, dann 1 Std. das dunkelgefärbte Reaktionsgut stehengelassen und in eine Schale gegossen. Unter Kühlung wurde das Reaktionsgut nun mit 30 cm³ 96%igem Alkohol versetzt. Nach kurzer Zeit schieden sich schwach gefärbte Kristalle ab. Roh-Schmp.: 55—57° C, aus Alkohol fettartige, farblose Kristalle, Schmp.: 62—64° C.

$C_{17}H_{20}O_4$ (288) Ber.: C 70,83% H 6,94%
Gef.: » 70,81% » 6,74%

Phenylhydrazon:

Durch 10 Min. langes Kochen der berechneten Menge von IV und Phenylhydrazin in möglichst wenig Alkohol: schwach gelbe Blättchen, die sich ab 150° C zu verändern begannen und bei 206—208° C schmolzen.

$C_{23}H_{26}O_3N_2$ (378) Ber.: N 7,41% Gef.: N 7,46%

3-Laurinoyl-4-oxycumarin (V)

Aus Laurinsäure und 4-Oxycumarin. Aus Alkohol Blättchen. Schmp.: 109—111° C.

| | | |
|-------------------------|----------------|---------|
| $C_{21}H_{28}O_4$ (344) | Ber.: C 73,26% | H 8,13% |
| | Gef.: ° 73,14% | » 8,04% |

3-(n)-Tetradecanyl-4-oxycumarin (VI)

Aus 4-Oxycumarin und n-Tetradecancarbonsäure. Schmp.: 110° C und Alkohol.

| | | |
|-------------------------|----------------|---------|
| $C_{23}H_{28}O_4$ (359) | Ber.: C 75,77% | H 6,41% |
| | Gef.: » 75,59% | » 6,44% |

V und VI konnte weder in das Phenylhydrazon noch Oxim überführt werden. Sowohl Stearinsäure wie Palmitinsäure ergaben Ketone, jedoch die Schmelzpunkte liegen bei 50 bis 60° C einerseits und andererseits bereitet die Reinigung derselben Schwierigkeiten, so daß die Analysenwerte nicht eindeutig genug waren. Immerhin konnte mit 3-Stearyl-4-oxycumarin ein gelbes Phenylhydrazon erhalten werden, welches sich ab 175° C zu verändern begann und bei 231—233° C unter Rotbraunfärbung schmolz.

3-[Pyridyl-(2)]-(4-oxycumarin)-keton (VII)

[3-Picolyl-4-oxycumarin]

1,2 g 4-Oxycumarin wurden mit 1 g Picolinsäure verrieben, mit 3 cm³ Phosphoroxchlorid versetzt und 20 Min. auf dem Dampfbade unter Rückfluß erhitzt. Das dunkelgefärbte, dickflüssige Reaktionsgut wurde 1 Std. sich selbst überlassen und in der 5fachen Menge Eiswasser zersetzt; Ausfall von bräunlichroten Kristallen, die in Alkohol in farblosen Nadeln kristallisierten. Schmp.: 97—99° C.

| | | |
|-----------------------|---------------|---------------|
| $C_{15}H_9O_4N$ (267) | Ber.: N 5,24% | Gef.: N 5,30% |
|-----------------------|---------------|---------------|

Phenylhydrazon:

Durch 10 Min. langes Erhitzen der berechneten Menge von VII und Phenylhydrazin in Alkohol. Schmp.: 239—241° C, gelbe Nadeln aus Alkohol.

| | | |
|----------------------------|----------------|----------------|
| $C_{21}H_{15}O_3N_3$ (357) | Ber.: N 11,76% | Gef.: N 11,79% |
|----------------------------|----------------|----------------|

Oxim:

Berechnete Menge von VI wurde mit einem kleinen Überschuß von Hydroxylaminhydrochlorid bei Gegenwart von Natriumacetat 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Alkohol wurde auf dem Dampfbade abdestilliert und der Rückstand mit Wasser versetzt, wobei noch einige Tropfen 2 n-Salzsäure zugefügt wurden. Oxim kristallisiert in langen Nadeln aus. Schmp.: 208—210° C (aus Alkohol).

| | | |
|----------------------------|---------------|-----------------|
| $C_{15}H_{10}O_4N_2$ (282) | Ber.: N 9,93% | Gef.: IN 10,11% |
|----------------------------|---------------|-----------------|

3-[Pyridyl-(3)]-(4-Oxycumarin)-keton (VIII)

[3-Nikotinyl-4-oxycumarin]

1 g 4-Oxycumarin wurden mit 1,5 g Nikotinsäure verrieben und mit 3—4 cm³ Phosphoroxchlorid versetzt. Es setzt unter starker Erwärmung und Chlorwasserstoffentwicklung eine sofortige Reaktion ein, so daß vorerst gekühlt wurde. Nachdem die Hauptreaktion abgeflaut war, wurde nach 15 Min. auf dem Wasserbade erwärmt, so daß eine leicht bewegliche bräunliche Flüssigkeit resultierte. Das Reaktionsgut wurde noch einige Stunden sich selbst überlassen und in die 5fache Menge Eiswasser gegossen. Ausfall von schwach gefärbten Nadeln. Schmp.: 85—88° C, aus Alkohol und Fälln mit wenig Wasser lange, farblose Nadeln.

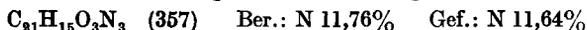
Schmp.: 91—93° C.

| | | |
|-----------------------|---------------|---------------|
| $C_{15}H_9O_4N$ (267) | Ber.: N 5,24% | Gef.: N 5,28% |
|-----------------------|---------------|---------------|

Phenylhydrazon:

Durch 15—20 Min. langes Erhitzen der berechneten Menge von VIII mit Phenylhydrazin in Alkohol: gelbe Prismen.

Schmp.: ab 175° C Dunkeflärbung, bei 192—194° C geschmolzen.



Oxim:

Durch 6stündiges Kochen von VIII mit Hydroxylaminhydrochlorid bei Gegenwart von Natriumacetat und Alkohol. Letzterer wurde abdestilliert; Rückstand mit Wasser aufgenommen, milchige Trübung. Nach mehreren Tagen kristallisierten große, durchscheinende farblose Platten. Schmp.: 129—131° C.



3-[Pyridyl-(4)]-(4-oxycumarin)-keton (IX)

[3-Isonikotiny-4-oxycumarin]

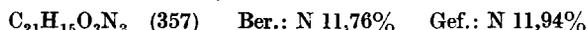
Ansatz und Arbeitsweise mit Isonikotinsäure sowie Ablauf der Reaktion analog wie VII. Rohkristalle, schwach rötlich gefärbte Nadeln. Schmp.: 90—92° C, aus Alkohol farblose, lange Nadeln. Schmp.: 102—104° C.



Alkoholische Lösung ergab mit Ferrichlorid leuchtend gelbe Farbe.

Phenylhydrazon:

Analog wie unter VIII: schwach orange gefärbte Prismen, die bei 188—190° C schrumpften und bei 218—220° C schmolzen; sehr schwer löslich in Alkohol.



Oxim:

Große, farblose, durchsichtige Platten. Kristallisierten erst nach mehreren Tagen.

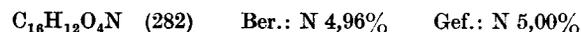
Schmp.: 128—130° C.



3-[6-Methyl-pyridyl-(2)]-(4-oxycumarin)-keton (X)

Ansatz und Arbeitsweise mit 6-Methyl-picolinsäure analog wie bei VII; farblose, lange, seidige Nadeln aus Alkohol.

Schmp.: 87—89° C.



Ferrichlorid-Reaktion: goldgelb.

Phenylhydrazon:

dargestellt analog wie unter VIII: gelbe Nadeln, Schmp.: ab 145° C Veränderung, geschmolzen bei 158—160° C.



Oxim:

Farblose Blättchen. Schmp.: 114—116° C.



3-[Chinoly-2)]-(4-oxycumarin)-keton (XI)

Ansatz und Arbeitsweise mit Chinolin-2-carbonsäure, sowie Ablauf der Reaktion analog wie bei VII. Nach Eingießen und Zersetzen mit Eiswasser trat zunächst eine milchige

Trübung und Ausscheidung eines Öles ein, das allmählich kristallisierte. Durch Lösen in Alkohol und Fällern mit etwas Wasser lange, farblose Nadeln. Schmp.: 96—98° C.

$C_{19}H_{11}O_4N$ (317) Ber.: N 4,41% Gef.: N 4,38%

Ferrichlorid-Reaktion smaragdgrün.

Phenylhydrazon:

Arbeitsweise wie unter VII, ockergelbe Nadeln aus Alkohol; Schmp.: ab 155° C. Beginn der Zersetzung, bei 168—170° C unter Zersetzung geschmolzen.

$C_{25}H_{17}O_3N_3$ (407) Ber.: N 10,31% Gef.: N 10,29%

Oxim:

Ansatz und Arbeitsweise wie unter VII, lange, schwach gelb gefärbte Nadeln. Schmp.: 216—218° C unter Zersetzung.

$C_{19}H_{12}O_4N_2$ (332) Ber.: N 8,43% Gef.: N 8,52%

3-[Chinoly(4)]-(4)-oxycumarin-keton (XII)

Ansatz und Arbeitsweise mit Chinolin-4-carbonsäure analog wie unter IX. Nach Versetzen mit Wasser fiel das Reaktionsprodukt sofort in Nadeln aus. Roh-Schmp.: 78 bis 80° C; aus Alkohol schwach rötlich gefärbte, lange Nadeln. Schmp.: 98—100° C.

$C_{19}H_{11}O_4N$ (317) Ber.: N 4,42% Gef.: N 4,51%

Ferrichlorid-Reaktion: gelb.

Die Chinolin-4-carbonsäure wurde durch Oxydation des Chinolin-4-aldehyds mit Wasserstoffperoxyd bei gewöhnlicher Temperatur gewonnen:

3 g Chinolin-(4)-aldehyd wurden mit 15 cm³ Wasser versetzt und etwas mehr als die berechnete Menge 30%ige wäßrige Wasserstoffperoxydlösung zugesetzt. Es wurde einige Stunden stehengelassen, wobei die Säure in schöne Kristalle kristallisierte.

Phenylhydrazon:

Aus X und Phenylhydrazin: orangegefärbte Kristalle, sehr schwer löslich in Alkohol, aus Alkohol lange, seidige orange Kristalle. Schmp.: bei 188—190° C Schrumpfung, bei 218—220° C geschmolzen.

$C_{25}H_{17}O_3N_3$ (407) Ber.: N 10,32% Gef.: N 10,39%

3-[α -Naphthylacetyl]-4-oxycumarin (XIII)

1 g 4-Oxycumarin wurden mit 1,1 g α -Naphthyleisigsäure verrieben; 2 cm³ Phosphoroxychlorid wurde zugesetzt und das Ganze 30 Min. auf dem Wasserdampfbade oder ebenso Ölbade auf 90—110° C erhitzt. Das dunkelgefärbte Reaktionsprodukt wurde nach einstündigem Stehen in Wasser gegossen. Es schied sich zunächst ein Öl ab, welches nach kurzem Stehen erstarrte. Nun wurde abdekantiert (aus dieser Lösung schied sich nach längerem Stehen 4-Oxycumarin ab); das feste Produkt wurde in 5—10%iger Bicarbonatlösung aufgenommen und das Keton als graues Pulver mit Mineralsäure gefällt. Aus Alkohol lange Nadeln.

Schmp.: 108—110° C.

$C_{21}H_{14}O_4$ (330) Ber.: C 76,36% H 4,24%
Gef.: » 76,14% » 4,09%

Gut löslich in Alkohol und den üblichen organischen Lösungsmitteln, unlöslich in Wasser.