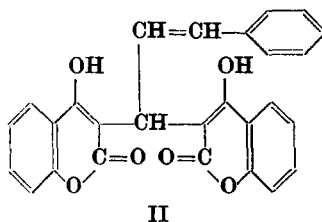
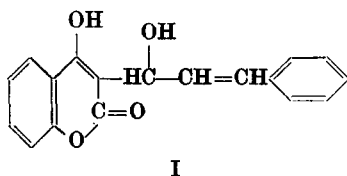


1439. Josef Klosa

Über Kondensationen von heterocyclischen und ungesättigten Aldehyden und Ketonen mit 4-Oxycumarin

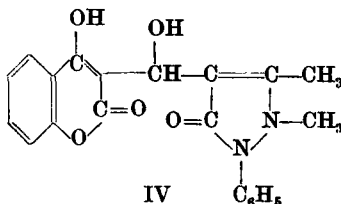
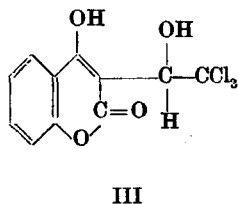
(Eingegangen am 14. Mai 1955)

Während sich aliphatische gesättigte¹⁾ sowie aromatische Aldehyde^{2, 3)} mit 4-Oxycumarin glatt zu den erwarteten 3-Alkyliden- (bzw. Aryliden-) -bis-[4-oxycumarinen] umsetzen, ist dies bei einigen ungesättigten Aldehyden nicht der Fall. So konnte unter gewöhnlichen Bedingungen, also Kochen in Alkohol oder Wasser, 4-Oxycumarin mit Crotonaldehyd nicht ohne weiteres zu reinen Endprodukten kondensiert werden, während Zimtaldehyd 2-Produkte nebeneinander ergab, nämlich einmal ein Anlagerungsprodukt (I), das 4-Oxy-3-[1'-oxy-3'-phenyl-propen-(2)]-cumarin, sowie 3,3'-Cinnamyliden-bis-[4-oxycumarin] (II).



Die 3-Stellung des 4-Oxycumarins hat eine ähnliche Elektronenanordnung wie die 4-Stellung im Antipyrin⁴⁾, so daß eine Umsetzung von 4-Oxycumarin mit Chloralhydrat auch ein ähnliches Anlagerungsprodukt hätte liefern müssen, eben wie das Dehydrochloralantipyrin auch aus Antipyrin und Choral erhalten wird⁵⁾. Das war auch der Fall. Es wurde das 4-Oxy-3-[α -oxy- β,β,β -trichoräthyl]-cumarin (III) erhalten.

Durch Kondensation von Antipyrin-4-aldehyd wurde nicht das erwartete Antipyrin-4-aldehyd-bis-[4-oxycumarin] erhalten, sondern ein Anlagerungsprodukt, das 4-Oxy-[1'-oxy-1'-antipyrinyl-(4)-methyl]-cumarin (IV).



Scheinbar ist für die Anlagerung von Chloralhydrat an 4-Oxycumarin eine gewisse Polarität der Halogene im Molekül verantwortlich und bei Antipyrin-4-

¹⁾ R. Anschütz, Liebigs Ann. Chem. 367, 212 (1909).

²⁾ M. Stahmann, J. Wolf und K. Link, J. Amer. chem. Soc. 65, 2288 (1943).

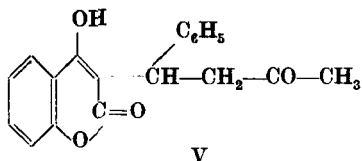
³⁾ J. Klosa, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 235, 327 (1952).

⁴⁾ Vgl. R. Kitamura, J. pharmaz. Soc. (Japan) 60, 3 (1940).

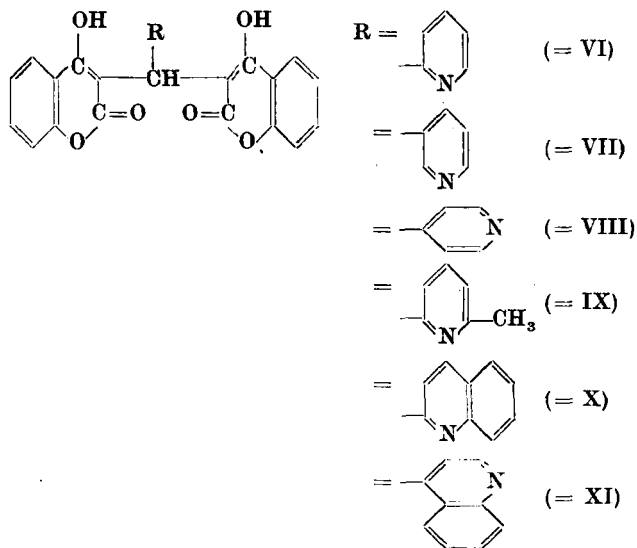
⁵⁾ Vgl. J. Ledrut und G. Combes, Bull. Soc. chim. France, Mém. [5] 15, 674 (1948); K. Bodendorf u. Mitarb., Liebigs Ann. Chem. 563, 1 (1948).

aldehyd die besondere Elektronenanordnung (oder auch anders gesagt, die Anordnung der Doppelbindungen) verantwortlich. Wir treffen auch bei Zimtaldehyd auf ähnliche Verhältnisse.

Diese Anlagerungsreaktionen der ungesättigten Aldehyde haben eine gewisse Analogie zu der Anlagerung von 4-Oxycumarin an ungesättigte Ketone, die in verschiedenen Patenten⁶⁾ beschrieben worden ist. Diese Anlagerungsprodukte⁷⁾ stellen bekannte Rattenbekämpfungsmittel dar, wie das „Warfarin“. Bei Gegenwart von tertiären Basen spielt sich diese Anlagerungsreaktion jedoch noch besser ab und gelingt bereits im wässrigen Medium durch kürzeres Kochen. Aus 4-Oxycumarin und Benzalazeton konnte fast quantitativ 3-(α -Phenyl- β -azetyl-äthyl)-4-oxycumarin (V) erhalten werden.



Mit Pyridin- und Chinolin-aldehyden ergab 4-Oxycumarin glatt nach kurzem Aufkochen die erwarteten Pyridin- bzw. Chinolin-aldehyden-bis-[4-oxycumarine]:



Zusammenfassend ist hervorzuheben: Ungesättigte Aldehyde vermögen je nach der Stellung ihrer ungesättigten Gruppierung zur Aldehydgruppe ähnlich wie analog gebaute ungesättigte Ketone mit 4-Oxycumarin Anlagerungsprodukte zu geben. Anlagerungsprodukte können auch von heterozyklischen Aldehyden gegeben werden, wenn günstige Momente für eine Elektronenverschiebung im Ring

⁶⁾ Schweiz. P. 283 657; Chem. Zbl. 1953, 8706; Schweiz. P. 297 656, 297 659, 297 657.

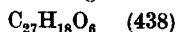
⁷⁾ Vgl. auch J. Klosa, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 286, 400 (1953).

vorherrschen, so daß der heterozyklische Ring auf die Reaktionsfähigkeit der Aldehydgruppe einen dirigierenden Einfluß ausübt. Pyridin- und Chinolinaldehyde kondensieren mit 4-Oxycumarin in bekannter Weise zu Bis-[4-oxycumarinen].

Beschreibung der Versuche

3,3'-Cinnamyliden-bis-[4-oxycumarin] (II) und 4-Oxy-3-[1'-oxy-3'-phenyl-propen-(2)]-cumarin (I)

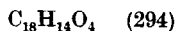
1 g 4-Oxycumarin wurde in 30 cm³ 94%igem Äthanol gelöst. Darauf wurden 0,5 g Zimtaldehyd hinzugefügt und das Ganze 30 Minuten auf dem Drahtnetz unter Rückfluß erwärmt. Bereits beim Kochen bildeten sich schwach gelbe Nadeln von II. Es wurde auf 30° abgekühlt und filtriert. Aus Alkohol Smp.: 220—222° C, schwer löslich, fast unlöslich in heißem Äthanol, Methanol, Azeton und Eisessig sowie Chloroform, unlöslich in Wasser. Ausbeute: 0,6 g.



Ber.: C 73,95% H 4,09%

Gef.: » 73,86% » 4,04%

I: Aus der alkoholischen Mutterlauge des Reaktionsgutes kristallisierten nach mehreren Stunden orange gefärbte Drusen aus, die sich in Eisessig und Chloroform leichter löslich zeigten als II und zum Unterschied in heißem Benzol löslich waren. Smp.: 183—185° C, (aus Benzol)



Ber.: C 73,46% H 4,76%

Gef.: » 73,31% » 4,73%

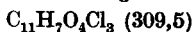
Bei der Darstellung von I und II zeigte es sich als zweckmäßiger, nach der Umsetzung den Alkohol auf die Hälfte auf dem Wasserbade einzudampfen, dann langsam auf 30° abkühlen zu lassen, von I abzufiltrieren und II aus der Mutterlauge kristallisieren zu lassen.

Versuch mit Crotonaldehyd:

0,5 g 4-Oxycumarin wurde in 20 cm³ Äthanol mit 0,3 g Crotonaldehyd 30 Minuten unter Rückfluß gekocht. Die rotbraune Reaktionslösung wurde auf dem Wasserbade eingedampft. Es hinterließ ein rotbrauner Rückstand vom Smp.: 106—108°, der sich schwer reinigen ließ, so daß die Weiteruntersuchung unterlassen wurde.

4-Oxy-3-[α -oxy- β,β,β -trichloräthyl]-cumarin (III)

1 g 4-Oxycumarin wurden mit 1,5 g Chloralhydrat vermischt und auf dem Sandbade zunächst auf 140° erhitzt⁸⁾. Das Reaktionsgut färbte sich dunkelbraun. Nach einigen Stunden setzte eine heftige Reaktion ein und die Temperatur stieg auf 180° C. Nach Einsetzen der Reaktion wurde vom Sandbade genommen und durch Kühlen darauf geachtet, daß die Temperatur nicht auf 200° C stieg. (Wurde jedoch trotz des Temperaturanstieges weiter erhitzt, so trat unter Rotfärbung der Reaktionsmasse eine heftige Explosion ein.) Nach Abkühlen des Reaktionsgutes wurde mit Alkohol ausgekocht. Aus alkoholischer Lösung kristallisierten (u. U. Verdünnen mit Wasser) farblose Nadeln. Aus Alkohol und Wasser Smp.: 208—210° C (unter Rotfärbung), gut löslich in Azeton, unlöslich in Benzol, Chloroform, wäßrigem Äther, leicht in heißem Äthanol, Methanol und Eisessig.



Ber.: C 42,64% H 2,26% Cl 34,41%

Gef.: » 42,61% » 2,19% » 34,28%

⁸⁾ Die Verbindung wurde von K. Fucik u. Mitarb., Bull. Soc. chim. France, Mém. (5) 16 626 (1949) auch durch Kochen von 4-Oxycumarin mit Chloral in Eisessig erhalten.

4-Oxy-3-[1'-oxy-1'-antipyrinyl-(4)-methyl]-cumarin (II)

1 g Antipyrin-4-aldehyd wurden in wenig heißem Wasser gelöst, die Lösung filtriert und in eine heiße Lösung von 1,3 g 4-Oxycumarin in 20 cm³ Alkohol portionsweise eingetragen. Es trat zunächst Trübung ein, dann wieder Auflösung. Nun wurde 2—5 Minuten lang aufgekocht, wobei eine intensive gelbe, milchige Trübung einsetzte. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde noch 15 Minuten auf dem Wasserbade erhitzt, dann erkalten gelassen. Ausfall von orange gefärbten Kriställchen, unlöslich in Wasser, gut in Alkohol. Smp.: 152—154° C. Durch Erhitzen mit Wasser trat Zersetzung ein, rotbraunes Harz; ebenso bei längerem Kochen in Alkohol oder Eisessig.

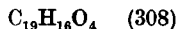


Ber.: C 66,66% H 4,76% N 7,40%

Gef.: » 66,83% » 4,81% » 7,64%

3-[α -Phenyl- β -acetyl-äthyl]-4-oxycumarin (V)

2 g 4-Oxycumarin wurden mit 2,5 g Benzalacetone in 30 cm³ Wasser, dem 2 cm³ Piperidin zugefügt wurden, 6—8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Suspension ging allmählich in Lösung. Nach Beendigung der Kochzeit wurde noch auf das dreifache Volumen mit Wasser verdünnt und angesäuert. Der kristalline, teilweise etwas harzige Ausfall wurde aus Alkohol umkristallisiert, schöne farblose Schuppen, Smp.: 163—165° C.



Ber.: C 74,02% H 5,19%

Gef.: » 74,02% » 5,08%

Wurde die Umsetzung in Alkohol durchgeführt, so war es nötig, 10—15 Stunden zu kochen, in Pyridin war ebenso eine Kochzeit von 15 Stunden notwendig. In beiden letzteren Fällen war die Ausbeute geringer und die Reinigung des Endproduktes langwieriger.

3,3'-[Pyridin-2'-aldehyden]-bis-[4-oxycumarin] (VI)

2 g 4-Oxycumarin wurden mit 1,3 g Pyridin-2-aldehyd in 40 cm³ Äthanol zum Sieden erhitzt. Nach einigen Stunden bereits begann der Ausfall eines grauen, mikrokristallinen Pulvers.

Smp.: 255° C gesintert, bei 276° C (dunkelbraun geschmolzen).



Ber.: N 3,38% Gef.: N 3,29%

Analog dargestellt wurden:

3,3'-[Pyridin-3'-aldehyden]-bis-[4-oxycumarin] (VII)

Aus 4-Oxycumarin und Pyridin-3-aldehyd, kleine, weiße Schuppen. Smp.: 277° C unter Aufblähung.



Ber.: N 3,38% Gef.: N 3,40%

3,3'[Pyridin-4-aldehyden]-bis-[4-oxycumarin] (VIII)

Aus 4-Oxycumarin und Pyridin-4-aldehyd, grau-weißes mikrokristallines Pulver; das sich ab 260° C rosa färbte und bei 273—275° C unter Aufblähung rot schmolz.



Ber.: N 3,38% Gef.: N 3,36%

3,3'-[6'-Methyl-pyridin-2'-aldehyden]-bis-[4-oxycumarin] (IX)

Aus 4-Oxycumarin und 6-Methyl-pyridin-2-aldehyd, grau-weißes glitzerndes Pulver. Smp.: 340° C unter Zers.



Ber.: N 3,27% Gef.: N 3,30%

3,3'[-Chinolin-2-aldehyden]-bis-[4-oxycumarin] (X)

Aus 4-Oxycumarin und Chinolin-2-aldehyd, gelbes mikrokristallines Pulver, Smp.: ab 260° C Verfärbung, bei 265—267° C unter Aufblähung dunkelbraun.

$C_{28}H_{17}O_6N$ (463)

Ber.: N 3,02% Gef.: N 2,98%

3,3'[-Chinolin-4-aldehyden]-bis-[4-oxycumarin] (XI)

Aus 4-Oxycumarin und Chinolin-4-aldehyd, gelbes mikrokristallines Pulver, Smp.: 250° C unter Braunfärbung und Aufblähung.

$C_{18}H_{17}O_6N$ (363)

Ber.: N 3,02% Gef.: N 3,00%

Von den vorstehenden Derivaten VI—XI sind nur VI und VII in heißem Eisessig schwer löslich, sonst in den üblichen organischen Lösungsmitteln sowie Wasser unlöslich, aber gut löslich in verdünnten Alkalien. Durch Säuren werden die Verbindungen aus ihren alkalischen Lösungen gefällt.

Für analytische Zwecke wurden analysenreine Ausgangssubstanzen verwendet und die Reaktionslösungen vor dem Kochen sorgfältig filtriert (Beseitigung aller Stäubchen). Das Endprodukt wurde nun zur Beseitigung von löslichen Bestandteilen zunächst mit Alkohol ausgekocht, heiß filtriert und schließlich mit Äther gewaschen.

1440. H. Auterhoff

(mitbearbeitet von F. Schwartz)

Sabadilla-Nebenalkaloide

8. Mitt. Veratrin-Veratrum-Alkaloide

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg,
Dir.: Prof. Dr. R. Dietzel

(Eingegangen am 6. Juni 1955)

Semen *Sabadillae* enthalten etwa 4% Alkaloide und zwar vorwiegend das als Veratrin bezeichnete Gemisch von Cevadin und Veratridin. Zur Darstellung von Veratrin müssen rohe Gesamtalkaloide aus Äther umgelöst bzw. mit Äther aus ammoniakalischem Milieu ausgeschüttelt werden, denn man verlangt vom handelsüblichen Produkt, daß es klar in Äther löslich sein soll. Dabei wird als Nebenprodukt eine geringe Menge von Alkaloiden gewonnen, über deren Natur wenig Zuverlässiges bekannt ist. Die Untersuchung der Nebenalkaloide hat früheren Autoren stets besondere Schwierigkeiten bereitet, da unter Laboratoriumsverhältnissen nur geringe Substanzmengen anfallen, die stark verunreinigt sind und schwer in kristallisierte Stoffe übergeführt werden können. Entgegenkommenderweise hat uns die Firma *E. Merck A. G.*, Darmstadt, etwa 850 g rohe Nebenalkaloidfraktionen, die bei der Veratringewinnung aus etwa 4400 kg *Sabadillsamen* angefallen waren zur Untersuchung überlassen. *) Die Menge der Nebenalkaloide entspricht etwa 0,5% des gewonnenen Veratrins bzw. 0,02% der eingesetzten *Sabadillsamen*.

*) Herrn Dr. W. Küssner von der Firma *E. Merck A. G.*, Darmstadt, danke ich für die Mühe, die er sich mit der Gewinnung der praktisch unwichtigen Nebenalkaloidfraktionen gemacht hat.