

WILLY LOGEMANN, GIANCARLO CAVAGNA und
GIAMPAOLO TOSOLINI

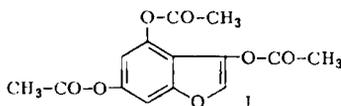
**Hydroxy-cumaranone-(3), ihre Acetylierung,
IR-Spektren und entzündungshemmende Aktivität**

Aus dem Institut „Carlo Erba per Ricerche Terapeutiche“, Milano, Italien

(Eingegangen am 24. Dezember 1962)

Keten acetyliert Hydroxy-cumaranone-(3) nur an den phenolischen Hydroxylgruppen, ohne daß ein Enolacetat entsteht. 6-Acetoxy-cumaranon-(3) und 4.6-Diacetoxy-cumaranon-(3) werden in reiner Form dargestellt und die IR-Spektren acetylierter Cumaranone-(3) diskutiert. Hydroxy-cumaranone-(3) und Cumaranon-(3) zeigen im Vergleich zu Benzoylcarbinol und Natriumsalicylat eine schwächere entzündungshemmende Aktivität.

Die Acetylierung von Hydroxy-cumaranonen-(3) ist im Zusammenhang mit der Aufklärung von Naturstoffen vielfach bearbeitet worden^{1a-b)}. Es gelingt aber nicht immer, entsprechend den gegebenen Vorschriften, mit Acetanhydrid oder Acetylchlorid einheitliche Produkte zu erhalten. Verhältnismäßig leicht kann man aus 4.6-Dihydroxy-cumaranon-(3) mit Acetanhydrid in Pyridin das 3.4.6-Triacetoxy-cumaron-(3) (I) darstellen.



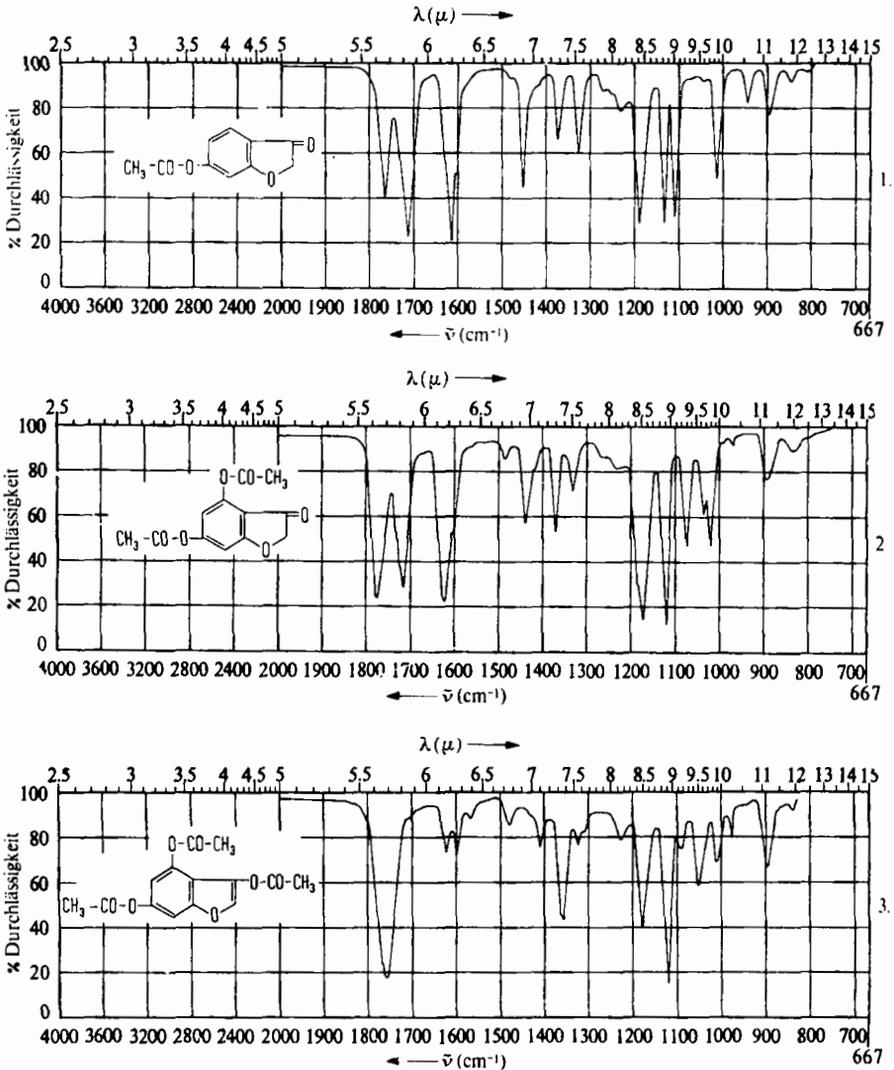
Beim Erhitzen von 4.6-Dihydroxy-cumaranon-(3) mit Acetanhydrid soll sich nach der Literatur^{1b,e)} 4.6-Diacetoxy-cumaranon-(3) bilden; man erhält aber leicht Gemische aus Di- und Triacetoxy-Verbindung, wenn die Reaktionstemperatur nicht genau eingehalten wird.

Wie wir festgestellt haben, läßt sich diese Schwierigkeit in einfacher Weise überwinden, wenn man die Acetylierung mit Keten durchführt. Hierbei werden nur die phenolischen Hydroxylgruppen, ohne Bildung des Enolacetats, acetyliert; infolgedessen reagiert unsubstituiertes Cumaranon-(3) nicht mit Keten. Nach dieser Methode haben wir 6-Acetoxy-cumaranon-(3) und 4.6-Diacetoxy-cumaranon-(3) rein dargestellt. Die Ausbeuten liegen höher als bei den bisher beschriebenen Acetylierungsmethoden.

1) a) J. BRÜHL und P. FRIEDLAENDER, Ber. dtsh. chem. Ges. 30, 297 [1897]; b) A. SONN, Ber. dtsh. chem. Ges. 50, 1262 [1917]; c) K. v. AUWERS und E. AUFFENBERG, Ber. dtsh. chem. Ges. 52, 92 [1919]; d) W. K. SLATER und H. STEPHEN, J. chem. Soc. [London] 117, 309 [1920]; e) E. SPÄTH, F. WESSELY und G. KUBICZEK, Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 243 [1937]; f) E. C. HORNING und D. B. REISNER, J. Amer. chem. Soc. 70, 3619 [1948]; g) J. S. H. DAVIES, P. A. MCCREA, W. L. NORRIS und G. R. RAMAGE, J. chem. Soc. [London] 1950, 3206, und vorh. Arbeiten; h) K. HORVATH, Mh. Chem. 82, 982 [1951].

Die IR-Spektren dieser acetylierten Cumaranone-(3) zeigen charakteristische Unterschiede, über die Literaturangaben bisher fehlen.

6-Acetoxy-cumaranon-(3) (Abbild. 1) und 4,6-Diacetoxy-cumaranon-(3) (Abbild. 2) weisen im Gebiet der C=O-Valenzschwingung zwei Banden auf, die bei der ersteren



Abbild. 1—3. IR-Spektren in Chloroform (Perkin-Elmer Mod. 125, Schichtdicke 0.211 mm)
 von 1. 6-Acetoxy-cumaranon-(3) ($c = 0.05$ Mol/l)
 2. 4,6-Diacetoxy-cumaranon-(3) ($c = 0.04$ Mol/l)
 3. 3,4,6-Triacetoxy-cumaranon-(3) (I) ($c = 0.04$ Mol/l)

Verbindung bei 1767 und 1711/cm, bei der zweiten bei 1775 und 1713/cm liegen. Die Banden höherer Frequenz muß man der $\nu_{\text{C=O}}$ -Schwingung der Phenolester-

gruppe²⁾ zuordnen, die niederfrequenten Banden der $\nu_{C=O}$ -Schwingung des Fünfringes, da sie sich an derselben Stelle wie im Spektrum des unsubstituierten Cumaron-(3) befinden. Die Deformationsschwingungsbande der Methylengruppe im Fünfring erscheint bei 1452 (Abbild. 1) bzw. bei 1440/cm (Abbild. 2). Diese Lage resultiert aus dem frequenzherabsetzenden Einfluß der C=O Bindung, im Vergleich zu den Methylengruppen der Paraffin-Ketten³⁾, und der frequenzerhöhenden Wirkung des Sauerstoffs⁴⁾ auf die benachbarte Ring-Methylengruppe.

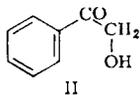
3.4.6-Triacetoxy-cumaron-(3) (Abbild. 3) zeigt im Gebiet der C=O-Valenzschwingung nur eine besonders intensive Bande bei 1762/cm, die durch das Zusammenfallen der C=O-Valenzschwingungen der phenolischen und der enolischen Estergruppe hervorgerufen wird.

Eine weitere Bande bei 1628/cm ist der Valenzschwingung der C=C-Gruppe, in Konjugation mit dem aromatischen Ring stehend, zuzuschreiben.

Die Deformationsschwingung der Methylengruppe bei 1452 bzw. 1440/cm verschwindet, dagegen tritt eine neue Bande bei 1364/cm, die Deformationsschwingung der =C-H-Gruppe auf.

Außerdem erscheint im Gebiet der C-H-Valenzschwingungen eine Bande bei 3170/cm, die der ν_{C-H} -Schwingung zuzuordnen ist und bei den Verbindungen der Abbild. 1 und 2 fehlt.

Da man die Cumaranone-(3) als cyclische Derivate des Benzoylcarbinols (II) auffassen kann, sind sie auch pharmakologisch interessant. Benzoylcarbinol und einige seiner Derivate zeigen, wie wir in einer Reihe von Veröffentlichungen⁵⁾ mitgeteilt haben, neben einer ausgesprochenen kapillarprotektiven und entzündungshemmenden Aktivität⁶⁾ eine Thrombocytopoese-anregende Wirkung⁷⁾. Von R. TOMMASINI und A. M. LONGONI⁸⁾ wurde eine Reihe von Hydroxycumaranonen im Test nach G. UNGAR, S. KOBRIN und B. R. SEZESNY⁹⁾ ausgewertet.



Bei diesem Test wird die Ödembildung einer akuten, lokalen Entzündung gewichtsmäßig festgestellt und deren prozentuale Hemmung unter dem Einfluß der zu untersuchenden Substanzen bestimmt.

Die Entzündung wird bei Meerschweinchen durch intracutane Injektion von Meerschweinchen-Antiserum, gewonnen durch Einspritzen von Meerschweinchen-Serum in Kaninchen, hervorgerufen; die Dosierung der Substanzen betrug 200 mg/kg bei intraperitonealer Injektion.

²⁾ E. J. HARTWELL, R. E. RICHARDS und H. W. THOMPSON, *J. chem. Soc. [London]* **1948**, 1436.

³⁾ S. A. FRANCIS, *J. chem. Physics* **19**, 942 [1951].

⁴⁾ W. H. BRIGGS, W. D. COLEBROOK, H. M. FALES und W. C. WILDMAN, *Analytic. Chem.* **29**, 904 [1957].

⁵⁾ a) W. LOGEMANN und P. N. GIRALDI, *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* **289**, 19 [1951]; b) W. LOGEMANN, ebenda **290**, 61 [1952]; c) W. LOGEMANN und P. N. GIRALDI, ebenda **292**, 58 [1953]; d) W. LOGEMANN, P. N. GIRALDI, D. ARTINI und A. MELI, ebenda **302**, 29 [1955]; e) P. N. GIRALDI, *Farmaco [Pavia]* **14**, 90 [1959]; f) W. LOGEMANN, P. N. GIRALDI und G. NANNINI, *Farmaco [Pavia]*, im Druck.

⁶⁾ A. CRESSERI und A. MELI, *Arch. Sci. biol.* **37**, 551 [1953].

⁷⁾ H. KÜCHMEISTER und H. GOLDECK, *Minerva med. [Torino]* **47**, 809 [1956].

⁸⁾ Privatmittel.

⁹⁾ *Arch. int. Pharmacodynam. Thérap.* **123**, 71 [1959].

Die Resultate (s. Tab. 1) zeigen, daß Hydroxycumaranone nicht die Aktivität des Benzoylcarbinols oder der Salicylsäure erreichen.

Tab. 1. Entzündungshemmende Aktivität von Cumaranonderivaten und wirkungsverwandten Verbindungen im Test nach G. UNGAR, S. KOBRIN und B. R. SEZESNY⁹⁾

Nr.	Substanz	Hemmung in %
1	Benzoylcarbinol-trimethylacetat	47
2	Natriumsalicylat	35
3	Cumaranon-(3)	20
4	6-Hydroxy-cumaranon-(3)	6
5	4.6-Dihydroxy-cumaranon-(3)	22
6	6.7-Dihydroxy-cumaranon-(3)	21

Die Mikroanalysen wurden in unserem mikroanalytischen Labor, Leitung Dr. H. PELLA, ausgeführt, die IR-Spektren von Herrn G. CATINARI aufgenommen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

4.6-Diacetoxy-cumaranon-(3): In eine Suspension von 3.32 g *4.6-Dihydroxy-cumaranon-(3)* in 120 ccm Aceton wurde bei 25° 2 Stdn. lang *Keten* eingeleitet. Als Apparatur zur *Keten*-Herstellung diente die von G. QUADBECK¹⁰⁾ beschriebene. Die klare Lösung wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus 40-proz. Äthanol umkristallisiert. Schmp. 119–120°^{*)}, Ausb. 58%.

$C_{12}H_{10}O_6$ (250.2) Ber. C 57.7 H 4.03 Acetyl 34.4 Gef. C 57.7 H 4.05 Acetyl 34.11

Der obige Ansatz, in Gegenwart eines sauren Katalysators (2 Tropfen Methansulfonsäure) durchgeführt, lieferte Gemische, aus denen einmal *4.6-Diacetoxy-cumaranon-(3)*, ein anderes Mal nur *3.4.6-Triacetoxy-cumaron-(3)* isoliert werden konnte.

3.4.6-Triacetoxy-cumaron-(3) wurde nach der Vorschrift von J. S. H. DAVIES und W. L. NORRIS¹¹⁾ hergestellt. Schmp. 100.5–101.5°.

6-Acetoxy-cumaranon-(3): In eine Suspension von 1.5 g *6-Hydroxy-cumaranon-(3)* in 80 ccm Aceton wurde bei 25° 1 Stde. lang *Keten* eingeleitet, dann eingedampft und aus 50-proz. Äthanol umkristallisiert. Schmp. 124–125°, Ausb. 75%.

$C_{10}H_8O_4$ (192.2) Ber. C 62.5 H 4.17 Acetyl 22.4 Gef. C 62.3 H 4.26 Acetyl 21.83

*) Die Schmp. wurden mit dem Koflerschen Heizmikroskop bestimmt.

¹⁰⁾ In W. FOERST, „Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie“, Bd. II, S. 104, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1960.

¹¹⁾ J. chem. Soc. [London] 1950, 3195.