

SYNTHESE VON 3-CHLOR-4-METHYL-[4-¹⁴C]-7-HYDROXYCUMARIN

J.P.H. Müller, A. Attar, H.-J. Kurth und D. Bieniek
Institut für Ökologische Chemie der Gesellschaft für
Strahlen- und Umweltforschung mbH, München,
D-8042 Neuherberg
Received October 12, 1977
Revised November 14, 1977

SUMMARY

The synthesis of 3-chloro-4-methyl-[4-¹⁴C]-7-hydroxy-coumarin from ethyl [3-¹⁴C] acetoacetat is described. The overall radiochemical yield was 46%, after purification, at a specific activity⁴ of 5 mCi/mmol.

Key Words: 3 Chloro-4-methyl-[4-¹⁴C]-7-hydroxycoumarin, carbon 14

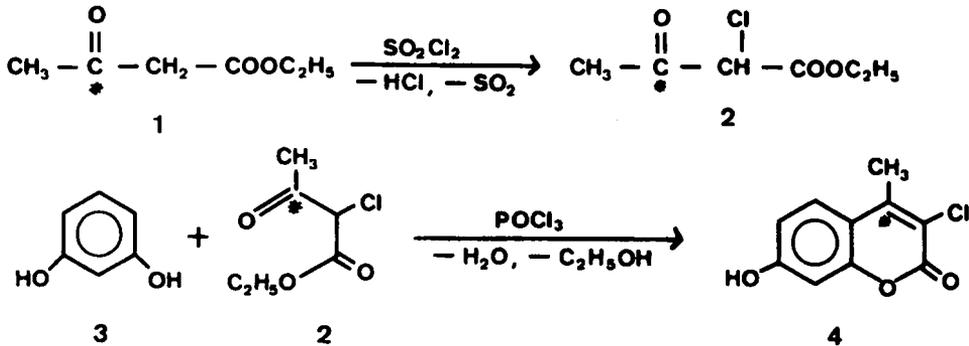
EINLEITUNG

Das 3-Chlor-4-methyl-7-hydroxycoumarin (Chlorferron) (4) ist ein Umwandlungsprodukt des Insektizids Coumaphos^R bzw. Asuntol^R, O-(3-chlor-4-methyl-7-cumarinyl)-O,O-diäthylthionophosphorsäure-ester, im tierischen Organismus¹. Für Untersuchungen des Metabolismus von ¹⁴C-Chlorferron (4) in Ratten wurde es analog des Syntheseweges von H.v.Pechmann und E.Hanke durch Reaktion von ¹⁴C- α -Chloracetessigester (2) und Resorcin (3) hergestellt.² Der ¹⁴C- α -Chloracetessigester (2), der bei der Reaktion des ¹⁴C-

Acetessigester (1) mit Sulfurylchlorid gebildet wird^{3,4}, wurde ohne weitere vorherige Reinigung für die Kondensation verwendet.

Als Kondensationsmittel wurde Phosphoroxychlorid analog einer Vorschrift von R. Adams et.al.⁵ als das geeignetste gefunden.

Der Reaktionsverlauf ist in folgendem Reaktionsschema skizziert.



EXPERIMENTELLER TEIL

Als radioaktives Ausgangsmaterial wurde

4,8 mCi Äthyl $[3-^{14}\text{C}]$ -acetoacetat = 0,4615 mmol

spez. Aktivität: 10,4 mCi/mmol

Radiochemische Reinheit: 98%

Chemische Reinheit: 98%

von der Firma Amersham Buchler verwendet.

Acetessigester (inaktiv) von der Firma Merck (Reinheitsgrad p.a.) wurde 2x über eine 40 cm-Vigreux-Kolonnen destilliert.

Eingesetzt wurden: 4,8 mCi Acetessigester- ^{14}C = 59,995 mg +

Acetessigester (inaktiv) = 64,805 mg = 124,80 mg Acetessigester- ^{14}C mit spez. Aktivität 5 mCi/mmol

Sulfurylchlorid (Merck) wurde getrocknet und destilliert, Resorcin (Merck) wurde aus Äthanol einmal umkristallisiert und besaß danach eine Reinheit von 99%.

Phosphoroxchlorid (Merck) wurde frisch destilliert verwendet. Methylenchlorid und Methanol (p.a.) wurden von der Firma Baker bezogen.

Die Identität der dargestellten Verbindung wurde nachgewiesen durch DC- und GC-Vergleich mit authentischer Substanz.

Dünnschichtchromatographie: DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ Schichtdicke 0,25 mm (Merck); Laufsystem: Benzol/Methanol 16:3, Rf-Wert: 0,51.

Gaschromatographie: Fractovap 2101, Elektrometer Mod. 160 und Flammenionisationsdetektor (Fa. Carlo Erba, Milano), 2 m Glassäule, 6 mm Ø, 5 % OV-101 auf Gas Chrom Q 100/120 mesh, Trägergas N₂, 40 ml/min., Säulentemperatur 230°C, Einspritzblock 300°C.

In einem 50 ml-Zweihalskolben wurden 124,8 mg Acetessigester-¹⁴C (4,8 mCi/spez. Aktivität: 5 mCi/mmol) vorgelegt und mit Eis gekühlt. Unter Rühren (Magnetührer) wurden 81 µl SO₂Cl₂ langsam zugetropft (30 min). Bei Raumtemperatur wurde noch 14 Std. gerührt und anschließend 2 Std. auf 35°C erhitzt.

Zur Reaktionsmischung wurden 5 ml Benzol gegeben, anschließend mit 200 mg Resorcin, danach mit 0,5 ml POCl₃ versetzt. Unter starkem Rühren wurde 8 Std. refluxiert, nach dem Abkühlen das überschüssige POCl₃ mit 20 ml H₂O hydrolysiert (2 Std. rühren). Anschließend wurde bis zur Nachweisgrenze ausgeäthert.

In der Ätherphase wurden 2,55 mCi Chlorferron nachgewiesen (Reinheit 95%). Dies entspricht einer Ausbeute von 53% an 3-Chlor-4-methyl-[4-¹⁴C]-7-hydroxycumarin, bezogen auf eingesetzten Acetessigester. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie über 100 g Kieselgel (Laufsystem: Methylenchlorid/Methanol 300:1).

Fp: 236°C (Lit. 236°C).

Rohausbeute: 2,55 mCi = 53 %; bezogen auf Acetessigester.

Nach Reinigung über Kieselgel:

2,22 mCi 3-Chlor-4-methyl- $\left[4-^{14}\text{C}\right]$ -7-hydroxycumarin (99 % Reinh.)
= 46 %.

Literatur:

1. FAO/WHO (1969) 1968 evaluations of some pesticide residues in food. FAO/PL: 1968/M/9/1; WHO/Food Add./69
2. H.v. Pechmann und E. Hanke, Chem. Ber. 34, 354 (1901)
3. F. Allihn, Chem. Ber. 11, 567 (1878)
4. Org. Syntheses Coll. Vol. IV, 590 (1963)
5. R. Adams und B.R. Baker, J. Amer. Chem. Soc. 62, 2405 (1940)