

β -[4-Oxycumarinyl-(3)]-propionsäure und γ -[4-Oxycumarinyl-(3)]-buttersäure.

2. Mitteilung über 4-Oxycumarine.¹

Von

A. Müller, R. Syrovatka und Elisabeth Wlasak.

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 1. Aug. 1949. Vorgelegt in der Sitzung am 13. Okt. 1949.)

Im Zusammenhang mit der 4-Oxycumarin-3-essigsäure ([4-Oxycumarinyl-(3)]-essigsäure)¹ und anderen strukturell ähnlichen Verbindungen schien es wünschenswert, auch die noch nicht bekannten Homologen β -[4-Oxycumarinyl-(3)]-propionsäure (III) und γ -[4-Oxycumarinyl-(3)]-buttersäure (IV) darzustellen, die sich vielleicht als biologisch wirksam erweisen könnten.

Man kondensiert Methylsalicylat mit Glutarsäuremethylesterchlorid bzw. Adipinsäureäthylesterchlorid zu Methyl-(*o*-carbomethoxy-phenyl)-glutarat (Ia) bzw. Äthyl-(*o*-carbomethoxy-phenyl)-adipat (II). Aus diesen erhält man die Natriumsalze der Säuren III und IV². III wurde durch das Lacton V, IV durch den γ -[4-Methoxy-cumarinyl-(3)]-buttersäure-methylester charakterisiert.

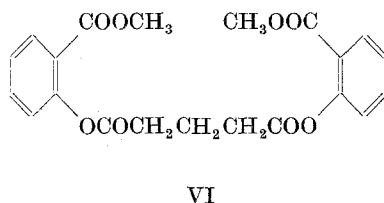
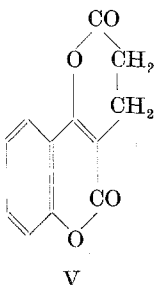
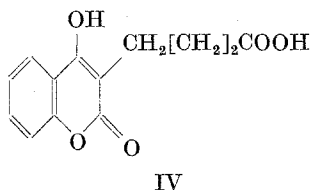
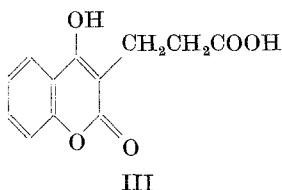
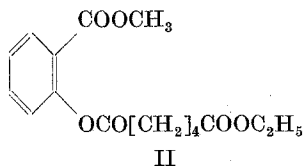
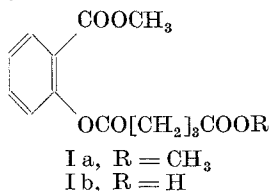
Die Veresterung der Carboxylgruppe in Ia scheint für den Ringschluß von wesentlicher Bedeutung zu sein; denn in den ursprünglich (noch vor der Darstellung der 4-Oxycumarin-3-essigsäure¹) ausgeführten Versuchen gelang es nicht, den Glutarsäure-mono-(*o*-carbomethoxy-phenyl)-ester (Ib) unter vergleichbaren Bedingungen intramolekular zu kondensieren. Die Verbindung Ib ergab sich durch Einwirkung von Glutarsäureanhydrid auf Methylsalicylat. Aus Glutarylchlorid und 2 Molen Methylsalicylat entsteht (*o*-Carbomethoxy-phenyl)-glutarat (VI) und als Nebenprodukt Ib. Beim Erhitzen von VI mit Natrium in Paraffinöl

¹ I. Mitteilung: A. Müller und J. Schneyder, Mh. Chem. 80, 232 (1949).

² Vgl. hierzu H. Pauly und K. Lockemann, Ber. dtsh. chem. Ges. 48, 28 (1915). — M. A. Stahmann, I. Wolff und K. P. Link, J. Amer. chem. Soc. 65, 2287 (1943).

bildet sich weder das Salz der Säure III noch das 3,3'-Methylen-bis-(4-oxycumarin) (Dicumarol).

Die Kondensation von Salicylsäure-phenylester mit Bernsteinsäure-methylesterchlorid führt zum Methyl-(o-carbophenoxyphenyl)-succinat in sehr guter Ausbeute, welches sich jedoch für die Darstellung von 4-Oxycumarin-3-essigsäure (durch Erhitzen mit Natrium in Paraffinöl) weniger gut zu eignen scheint, als das Methyl-(o-carbomethoxy-phenyl)-succinat¹.



Experimenteller Teil².

Methyl-(o-carbomethoxy-phenyl)-glutarat (Ia). Frisch destilliertes Glutar säuremethylesterchlorid und Methylsalicylat werden in äquivalenten Mengen am Rückflußkühler erwärmt. Die HCl-Entwicklung setzt bei etwa 120° ein. Während der 8stünd. Reaktionsdauer erhöht man die Ölbadtemp. allmählich bis 170°. Das in Äther aufgenommene Reaktionsgemisch wird mit verd. Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, das nicht umgesetzte Methylsalicylat durch Vakuumdestillation abgetrennt und das Methyl-(o-carbomethoxy-phenyl)-glutarat destilliert. Farbloses Öl, Sdp.₂ etwa 180°. Ausbeute ungefähr 68% d. Th.

C₁₄H₁₆O₆ (280,3). Ber. C 59,99, H 5,76. Gef. C 59,7, H 5,5.

d₄²⁰ 1,2053, n_D²⁰ 1,5054. Ber. M_D 68,21. Gef. M_D 69,02.

² Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

Äthyl-(o-carbomethoxy-phenyl)-adipat (II). Man erhitzt äquimolare Mengen Adipinsäureäthylesterchlorid und Methylsalicylat am Rückflußkühler etwa 3 Stdn. unter allmählicher Temperatursteigerung auf 160 bis 200° (Ölbadtemp.) und evakuiert darnach 1 bis 2 Stdn. bei 150 bis 160° auf etwa 12 Torr. Die Aufarbeitung (wie oben) ergab neben unverändertem Methylsalicylat Äthyl-(o-carbomethoxy-phenyl)-adipat als farbloses Öl. Sdp.₁ etwa 175°. Ausbeute ungefähr 70% d. Th.

$C_{16}H_{20}O_6$ (308,3). Ber. C 62,32, H 6,54. Gef. C 62,4, H 6,6.

d_4^{20} 1,1525, n_D^{20} 1,4979. Ber. M_D 77,45. Gef. M_D 78,40.

β-[4-Oxycumarinyl-(3)]-propionsäure. In einem mit *Hershberg*-Rührer versehenen 3halsigen 500-ml-Kolben werden 120 ml flüssiges Paraffin und 9,2 g (0,4 Mole) Natrium auf 260° (Ölbadtemp.) unter lebhaftem Rühren erhitzt, dann 56,1 g (0,2 Mole) Methyl-(o-carbomethoxy-phenyl)-glutarat innerhalb etwa 15 Min. zugetropft (wobei ein aus Zersetzungsprodukten bestehendes Destillat übergeht) und anschließend wird unter fortgesetztem Rühren die Temp. noch etwa 45 Min. auf 255 bis 260° gehalten. Die braune, pulverige, manchmal auch zu Klumpen zusammengeballte Masse wird noch warm abgesaugt, zerrieben, mit Benzin gewaschen, getrocknet, vorsichtig in wenig Wasser eingetragen und der entstandene Brei in etwa 400 ml Wasser gelöst. Beim langsamen Ansäuern der trüben Lösung mit konz. Salzsäure fällt ein voluminöser Niederschlag aus, der sich bei etwa pH 5 zu einer zähen Masse zusammenballt, dann von der Lösung abfiltriert und verworfen wird. Aus dem Filtrat scheidet sich durch weiteres Ansäuern bei pH 4 bis 3 ein dunkles Öl ab. Man dekantiert die überstehende Lösung und säuert anschließend auf pH 1 an. Aus der entstandenen Emulsion setzt sich alsbald ein hellbraunes Öl ab, während ein Teil derselben sich zu Kristallen verdichtet. Durch Erhitzen auf dem Wasserbade werden die Kristalle gelöst und die Lösung unter Dekantation durch einen Heißwassertrichter filtriert. Die im Filtrat abgeschiedenen Kristalle sind fast reine *β*-[4-Oxycumarinyl-(3)]-propionsäure. Das in der Hitze ungelöst gebliebene Öl sowie das bei pH 4 bis 3 erhaltene Öl erwiesen sich als dieselbe, allerdings noch unreine Substanz. Beide werden in 2 n NaOH kalt gelöst und die mit Salzsäure bei pH 1 ausgefällte, noch ockergelbe Säure mehrmals aus Wasser umkristallisiert. Man erhält farblose Kristalle, die, bei etwa 12 Torr über $CaCl_2$ oder besser bei 35° unter Atmosphärendruck getrocknet, das Halbhydrat der *β*-[4-Oxycumarinyl-(3)]-propionsäure vorstellen. Ausbeute 3,2 g = 6,6% d. Th.

$C_{12}H_{10}O_5 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ (243,2). Ber. C 59,26, H 4,56.

Gef. C 59,2, 59,3, H 4,7, 4,7.

Durch Trocknen bei 100° verliert die Säure ihr Kristallwasser und schmilzt in einem vorgewärmten Schmelzpunktapparat bei raschem Erhitzen in der Kapillare bei etwa 157° u. Zers.; bei langsamem Erhitzen wird völliges Schmelzen bei etwa 225° unter Bräunung beobachtet (Lacton).

$C_{12}H_{10}O_5$ (234,2). Ber. C 61,54, H 4,30.

Gef. C 61,4, 61,6, H 4,3, 4,5.

Bei der Titration gegen Phenolphthalein wurde die für eine zweibasige Säure berechnete Menge n/10 NaOH verbraucht.

β -[4-Oxycumarinyl-(3)]-propionsäure, γ -[4-Oxycumarinyl-(3)]-buttersäure. 177

100 g der bei 20° gesättigten wäbr. Lösung enthalten 0,047 g β -[4-Oxycumarinyl-(3)]-propionsäure. Lösl. in Dioxan, Alkohol, Aceton, Eisessig, Äther. — FeCl_3 gibt rotviolette Färbung.

Lacton der β -[4-Oxycumarinyl-(3)]-propionsäure (V). 0,5 g der bei 100° getrockneten Säure wurden mit 2 ml SOCl_2 versetzt. Die Reaktion erfolgte bereits bei Raumtemp. Nach 1stünd. Erwärmen auf etwa 60° unter Rückfluß wurde das überschüssige SOCl_2 im Vak. abgedampft, der Rückstand mit verd. Sodalösung verrührt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen aus Aceton umkristallisiert. Schmp. etwa 225 bis 226° (Gelbfärbung). Rohausbeute 76% d. Th.

$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_4$ (216,2). Ber. C 66,67, H 3,73. Gef. C 66,7, H 4,0.

γ -[4-Oxycumarinyl-(3)]-buttersäure (IV). Äthyl-(*o*-carbomethoxyphenyl)-adipat (0,3 Mole) wurde mit Natrium (0,6 Mole) in Paraffinöl bei 240 bis 250° (Ölbadtemp.) umgesetzt. Ausführung und Ausarbeitung ähnlich wie bei der 4-Oxycumarin-3-essigsäure.¹ Rohausbeute etwa 24% d. Th. Reinigung durch Umkristallisieren aus Eisessig. Farblose Nadeln vom Schmp. etwa 220° u. Zers.

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_5$ (248,2). Ber. C 62,90, H 4,87. Gef. C 63,0, H 4,9.

Bei der Titration gegen Phenolphthalein entspricht der Verbrauch an $n/10$ NaOH der Verbindung $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_5\text{Na}_2$.

100 g der bei 20° gesättigten wäbr. Lösung enthalten 0,019 g γ -[4-Oxycumarinyl-(3)]-buttersäure. Lösl. in Aceton, Dioxan, Alkohol, wenig lösl. in Äther, unlösl. in Benzol. — FeCl_3 gibt rotviolette Färbung.

Der γ -[4-Methoxy-cumarinyl-(3)]-buttersäure-methylester wurde mit Diazomethan dargestellt und ging bei der Destillation im Hochvak. bei etwa 145 bis 147° (Luftbadtemp.) als viskoses Öl über.

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (276,3). Ber. C 65,21, H 5,84. Gef. C 65,1, H 5,8.

Dasselbe Produkt wurde auch aus dem Silbersalz $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_5\text{Ag}_2$ (welches nicht rein dargestellt werden konnte) und Methyljodid erhalten.

*Glutarsäure-mono-(*o*-carbomethoxy-phenyl)-ester (Ib).* Eine Lösung von 2,6 g Methylsalicylat, 2,0 g Glutarsäureanhydrid und 2,7 g Pyridin (Mole 1 : 1 : 2) ließ man 24 Stdn. bei Raumtemp. stehen und erwärmte darnach 8 Stdn. auf 60°. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser und Äther aufgenommen und die ätherische Lösung mit 2 n Sodalösung ausgezogen. Beim Ansäuern mit HCl schied sich ein Öl ab, welches bald erstarrte. Reinigung durch Umkristallisieren aus Benzin oder CS_2 . Farblose, seidig glänzende Nadeln. Schmp. 56 bis 56,5°. Ausbeute 1,3 g = 28% d. Th.

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_6$ (266,2). Ber. C 58,64, H 5,30. Gef. C 58,7, H 5,2.

Leicht lösl. in Alkohol, Benzol, CHCl_3 , CCl_4 .

Die obige Kondensation mit H_2SO_4 als Katalysator führt zu einem weniger reinen Produkt.

Die Substanz gab nach Verseifung durch 7stünd. Kochen mit wäbr.-alkohol. HCl Salicylsäure und Glutarsäure. Die Veresterung mit Methanol bei Gegenwart von H_2SO_4 lieferte Methyl-(*o*-carbomethoxy-phenyl)-glutarat (Ia).

*(*o*-Carbomethoxy-phenyl)-glutarat (VI).* 26,6 g Glutarylchlorid wurden mit 48 g Methylsalicylat (Mole 1 : 2) 7 Stdn. auf 150 bis 160° und 2 Stdn. auf 185° (Ölbadtemp.) erhitzt (lebhaftes HCl-Entwickeln). Die Aufarbeitung ergab neben 4,5 g unverändertem Methylsalicylat 39 g entsprechend 62% d. Th. (*o*-Carbomethoxy-phenyl)-glutarat (VI) und aus dem Sodauszug 4,8 g

Glutarsäure-mono-(*o*-carbomethoxy-phenyl)-ester (Ib). Die Verbindung VI wurde aus Methanol umkristallisiert (Entfärbungskohle). Schmp. 56 bis 56,5°.

$C_{21}H_{20}O_8$ (400,4). Ber. C 63,00, H 5,03. Gef. C 63,1, H 5,1.

Die Verbindung Ib wurde aus Benzin umkristallisiert und schmolz bei 56,5°. Eine Mischprobe mit dem aus Glutarsäureanhydrid und Methylsalicylat dargestellten Präparat zeigte den gleichen Schmp.

Methyl-(o-carbophenoxy-phenyl)-succinat. 15,6 g Salicylsäurephenylester und 15,0 g Bernsteinsäuremethylesterchlorid (37% Überschuß) wurden am Rückflußkühler etwa 3 Stdn. auf 110 bis 140° erwärmt und anschließend etwa 80 Min. bei 120 bis 125° evakuiert. Die Aufarbeitung ergab 23,3 g = 97% d. Th. fast reines Methyl-(*o*-carbophenoxy-phenyl)-succinat. Farblose Kristalle vom Schmp. 44 bis 44,5° (aus Methanol).

$C_{18}H_{16}O_6$ (328,3). Ber. C 65,85, H 4,91. Gef. C 65,9, H 5,0.

Leicht lösl. in den meisten organischen Lösungsmitteln.

Die Prüfung einiger der oben angeführten Verbindungen auf biologische Eigenschaften erfolgt an der I. Medizinischen Universitätsklinik in Wien.