

Zur Chemie der Antikoagulantien

Synthese ar-substituierter 4-Hydroxythiocumarine
(Vorläufige Mittlg.)

Von

P. S. Jamkhandi* und **S. Rajagopal**

Aus dem Department of Chemistry, Karnatak University, Dharwar, S.-Indien

(Eingegangen am 4. Oktober 1963)

Nach der Methode von *E. Ziegler* und Mitarb. zur Synthese von 4-Hydroxycumarinen wird eine Anzahl von 4-Hydroxythiocumarinen dargestellt und über deren Eigenschaften berichtet.

Die einfachen 4-Hydroxycumarine und einige verwandte Verbindungen, wie Dicoumarol¹, Tromexan², Warfarin³, Marcoumar⁴ und Cumachlor⁵, gewannen wegen ihrer koagulationshemmenden Wirkung große Bedeutung. Dies hatte zur Folge, daß zahlreiche Verbindungen, die sich strukturell von der obengenannten ableiten lassen, synthetisiert wurden. Die Schwefelanaloga, d. h. die 4-Hydroxy-thiocumarine, haben jedoch bisher nur geringes Interesse geweckt. 4-Hydroxythiocumarin selbst ist von *Mentzer*⁶ durch Kondensation von Acetyl-thiosalicylsäure mit Na-Malonester erhalten worden. Später entwickelten *Ziegler* und

* Aus der Dissertation von *P. S. Jamkhandi*, Universität Karnatak, Dharwar, S.-Indien.

¹ *H. A. Campbell, W. L. Roberts, W. K. Smith* und *K. P. Link*, *J. Biol. Chem.* **136**, 47 (1940); *M. A. Stahman, C. F. Huebner* und *K. P. Link*, *l. c.* **138**, 513 (1941).

² *J. R. Geigy A.G.*, D. B. P. 911371; *Chem. Zbl.* 9342 (1954).

³ *M. A. Stahman, M. Ikawa* und *K. P. Link*, U.S. Pat. 2427578; *Chem. Abstr.* **42**, 603 (1948); *J. Amer. chem. Soc.* **66**, 902 (1944).

⁴ *F. Hoffman-La Roche A.G.*, D. B. P. 925472; *Chem. Zbl.* **11** 635; *Ind. Pat.* 49298; *Chem. Zbl.* **1956**, 1096.

⁵ *J. R. Geigy A.G.*, Schw. Pat. 283657 (1953); *Chem. Zbl.* **1953**, 8706; **1954**, 6093; **1955**, 1131.

⁶ *C. Mentzer*, *Bull. Soc. Chim. Biol.* **25**, 379 (1943); *Bull. Soc. Chim. France* **12**, 430 (1945).

*Junek*⁷ ein bequemes Verfahren zur Synthese von 4-Hydroxycumarinen. Es besteht in der Kondensation eines geeigneten Phenols mit Malonsäure in Gegenwart von Phosphoroxchlorid und der nachfolgenden Cyclisierung des gebildeten Malonsäure-di-phenylesters durch

Tabelle 1. 4-Hydroxythiocumarine

Eingesetztes Thiophenol	Erhaltene Verbindung	Habitus	Schmp., °C
1. Thiophenol	4-OH-Thiocumarin	blaßgelbe Nadeln aus C ₆ H ₅ Cl	210
2. o-Thiokresol	4-OH-8-Methylthiocumarin	durchscheinende Plättchen aus Essigester	234
3. p-Thiokresol	4-OH-6-Methylthiocumarin	blaßgelbe Nadelbüschel aus Alkohol	213
4. o-Chlorthiophenol	4-OH-8-Chlorthiocumarin	hellgelbe Kristalle aus Alkohol	215
5. m-Chlorthiophenol	4-OH-7-Chlorthiocumarin	hellgelb, mikrokristallin, aus Alkohol	218
6. p-Chlorthiophenol	4-OH-6-Chlorthiocumarin	rechteckige Plättchen aus Essigester	276
7. o-Bromthiophenol	4-OH-8-Bromthiocumarin	feine Nadeln aus Essigester	196
8. p-Bromthiophenol	4-OH-6-Bromthiocumarin	rechteckige Plättchen aus Essigester	255
9. 2,3-Dichlorthiophenol	4-OH-7,8-Dichlorthiocumarin	durchscheinende rhombische Plättchen aus Essigester	148
10. 2,5-Dichlorthiophenol	4-OH-5,8-Dichlorthiocumarin	rechteckige Plättchen aus C ₆ H ₅ Cl	244

All diese Verbindungen sollen ehestens geprüft werden.

wasserfreies Aluminiumchlorid. Diese Methode konnten die genannten Autoren⁷ auch auf die Darstellung des einfachen 4-Hydroxythiocumarins ausdehnen.

Obwohl einige Verfahren zur Darstellung von 4-Hydroxythiocumarinen patentiert wurden, ist bisher nur wenig über die Synthese der vielen anderen möglichen substituierten 4-Hydroxythiocumarine gearbeitet worden. Wir haben uns deshalb mit der Synthese einer größeren Anzahl von 4-Hydroxythiocumarinen befaßt, um einen Überblick über diese Verbindungen zu gewinnen. Da es bekannt ist, daß Alkyl- oder Halogen-substituenten die therapeutische Aktivität solcher Verbindungen be-

⁷ E. Ziegler und H. Junek, Mh. Chem. **86**, 29 (1955).

günstigen⁸, haben wir zunächst die Synthese derartiger Verbindungen durchgeführt. So kondensierten wir verschiedene alkyl- und halogensubstituierte Thiophenole mit Malonsäure in Gegenwart von Phosphoroxychlorid und cyclisierten anschließend die intermediären Di-thiophenylester zu den 4-Hydroxythiocumarinen mit wasserfreiem Aluminiumchlorid. Über die dargestellten 4-Hydroxythiocumarine und ihre Eigenschaften gibt die untenstehende Tabelle Auskunft.

Wir beabsichtigen, auch verschiedene 3-substituierte 4-Hydroxythiocumarine in den Kreis unserer Untersuchungen einzubeziehen. Außerdem wollen wir einige der 4-Hydroxythiocumarine mit Formaldehyd kondensieren, um die 3,3'-Methylen-bis-4-hydroxythiocumarine zu erhalten. Diese wären Schwefelanaloga der wichtigen Antikoagulantien wie Dicoumarol u. ä. Eine ausführlichere Zusammenfassung der Ergebnisse unserer Arbeit lassen wir in Kürze folgen.

Unser Dank gilt dem „Council of Scientific and Industrial Research“, New Delhi, für die finanzielle Unterstützung und Herrn Professor Dr. *S. Siddappa* für sein freundliches Interesse an dieser Arbeit.

⁸ *M. Eckstein* und *J. Cwynar*, *Dissertationes Pharmac.* [Warschau] **14**, 29 (1962); *Chem. Abstr.* **58**, 1427 (1963).