

## Untersuchungen an 4-Hydroxy-1-thiacumarinen, 3. Mitt.:

Reaktionen des 4-Hydroxy-1-thiacumarins mit aliphatischen und aromatischen Aldehyden und Dehydratation ihrer Kondensationsprodukte

Von

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

Department of Chemistry, Karnatak University, Dharwar, India

(Eingegangen am 12. Juli 1966)

Es wird die Darstellung einer Anzahl von 3,3'-Methylen-bis-(4-hydroxy-1-thiacumarinen), von 3,3'-Aryliden-bis-(4-hydroxy-1-thiacumarinen) mit verschiedenen Substituenten im aromatischen Ring und einiger 3,3'-Aryliden-4,4'-epoxydithiacumarine beschrieben. Die Bildung von Anhydroverbindungen bei Verwendung von Salicylaldehyd als Aldehydkomponente bei derartigen Kondensationen wird diskutiert.

The synthesis of a number of 3,3'-methylene-bis-(4-hydroxy-1-thiacumarins), 3,3'-arylidene-bis-(4-hydroxy-1-thiacumarins) carrying various substituents in the arylidene nucleus as well as that of the corresponding 3,3'-arylidene-4,4'-epoxydithiacumarins is described. The formation of anhydrocompounds when salicylaldehyde is the aldehyde component in such condensations is discussed.

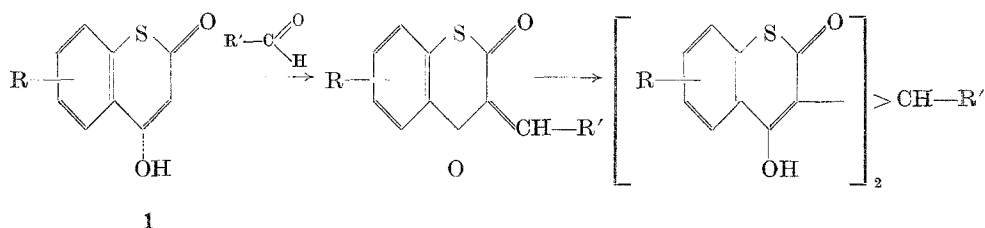
Die Bedeutung der 4-Hydroxy-1-thiacumarine (1, R = H) und verwandter Verbindungen als Schwefelanaloga der bekannten Antikoagulantien der 4-Hydroxycumarinreihe ist schon in einer früheren Arbeit aufgezeigt worden<sup>1</sup>. Von den einfachen, jedoch großes Interesse besitzenden Derivaten der 4-Hydroxycumarine soll nur das Dicumarol genannt werden, welches als Ursache der mit Hämorrhagien einhergehenden „sweet clover disease“ der Rinder<sup>2</sup> erkannt werden konnte; es ist durch Kondensation

\* Teil der Dissertation *P. S. J.* zur Erlangung der Würde eines Ph. D. der Karnatak University.

<sup>1</sup> *P. S. Jamkhandi und S. Rajagopal*, *Mh. Chem.* **94**, 1271 (1963).

<sup>2</sup> *W. R. Sullivan, C. F. Huebner, M. A. Stahmann und K. P. Link*, *J. Amer. Chem. Soc.* **65**, 2288 (1943).

von Formaldehyd mit 2 Molen 4-Hydroxycumarin leicht darstellbar. In Fortsetzung der in unseren Laboratorien bisher ausgeführten Untersuchungen haben wir die Synthese von Schwefelanaloga des Dicumarols in Angriff genommen. Sowohl einfache als auch im Benzolkern verschiedenartig methyl- und halogensubstituierte **1** wurden zu diesem Zweck mit Formaldehyd zu den entsprechenden Bis-4-hydroxy-1-thiacumarinen kondensiert<sup>3</sup>. Diese Reaktion verläuft wahrscheinlich unter Bildung von 3-Alkyliden-2,4-diketothiachromanen im Sinne des folgenden Formelbildes:

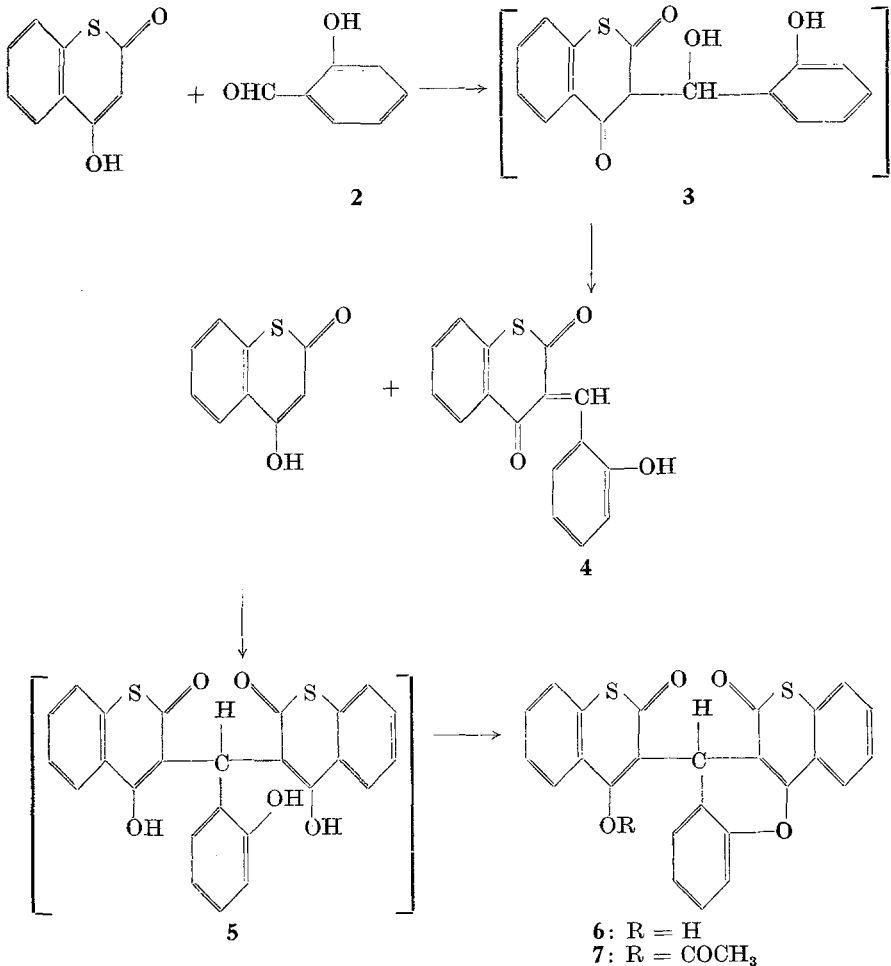


Verwendung der verschiedensten aromatischen Aldehyde, wie z. B. der isomeren Toluinaldehyde, Halogenbenzaldehyde usw. anstelle von Formaldehyd führte zur Darstellung der entsprechenden 3,3'-Benzyliden-bis-4-hydroxy-1-thiacumarine.

Bei Verwendung von Salicylaldehyd (**2**) als Aldehydkomponente erhielt man je nach dem molaren Verhältnis zwei verschiedene Kondensationsprodukte: beim Verhältnis 1 : 1 entstand eine gelb gefärbte Verbindung, wahrscheinlich das 3-(*o*-Hydroxybenzal)-2,4-diketothiachroman (**4**); vergrößerte man aber das Verhältnis des Thiacumarins zum Salicylaldehyd (**2**) auf 2 : 1, so wurde bei längerer Reaktionszeit ein farbloses Reaktionsprodukt gewonnen, welchem die Struktur eines 3-[6-Oxo-(1)-benzothiapyrano-[4,3-*b*]- (1)-benzopyran-7-yl]-4-hydroxy-1-thiacumarins zugeschrieben wird. Man kann annehmen, daß diese Verbindung in erster Stufe über eine Aldolkondensation von **2** mit **1** unter Entstehung von **3** als Zwischenprodukt verläuft, welches schließlich in das Diketothiachroman **4** übergeht; in einem zweiten Reaktionsschritt kann eine *Michael*-reaktion zwischen **4** und einem zweiten Molekül **1** zu der Zwischenverbindung **5** angenommen werden, die unter Abspaltung eines Mols Wasser aus einem enolischen Hydroxyl eines Moleküls **1** und dem phenolischen Hydroxyl des *o*-Hydroxybenzylidenrestes in **6** übergeht. Dies steht im Einklang mit den Beobachtungen von *Link* et al.<sup>2</sup> über das Verhalten des einfachen 4-Hydroxycumarins unter ähnlichen Bedingungen. **6** geht bei Acetylierung mit  $Ac_2O$ /Pyridin in das Monoacetat **7** über. Das normalerweise beim längeren Kochen von **2** mit einem Überschuß von **1** ent-

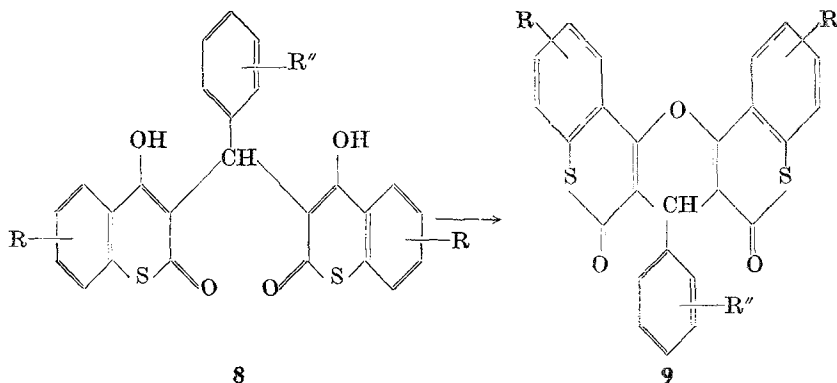
<sup>3</sup> E. Ziegler und H. Junek, Mh. Chem. **86**, 29 (1955).

stehende Gemisch aus 4 und 6 kann durch Ausnützung der besseren Löslichkeit des Diketothiacumans leicht getrennt werden.



Zur Klärung der Frage, ob die antikoagulierende Wirkung dieser 4-Hydroxy-1-thiacumarine an die Gegenwart der Hydroxylgruppe in der 4-Stellung geknüpft ist, wurden die verschiedenen Aryliden-bis-(4-hydroxy-1-thiacumarine) zu den entsprechenden Epoxyverbindungen dehydratisiert. Die Ausführung dieser Reaktion gelingt entweder mit  $Ac_2O$  und Pyridin<sup>4</sup> oder mit Acetylchlorid in Pyridin. Es entstehen die 3,3'-Arylidene-4,4'-epoxydithiacumarine.

<sup>4</sup> W. R. Sullivan, C. F. Huebner, M. A. Stahmann und K. P. Link, J. Amer. Chem. Soc. **65**, 2292 (1943).



### Experimenteller Teil

#### *Allgemeine Methode zur Kondensation von Formaldehyd mit 4-Hydroxy-1-thiacumarinen*

0,01 Mol **1** suspendierte man in 20 ml Wasser und versetzte unter Rühren tropfenweise mit 25 ml 35proz. Formaldehydlösung. Unter weiterem Rühren wurde das Reaktionsgemisch 30 Min. schwach erwärmt und dann bei Raumtemp. eine weitere Stunde stehengelassen. Das kristallinisch ausfallende Kondensationsprodukt wurde abfiltriert, mit kaltem Wasser gewaschen und aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert. Ausbeuten und physikalische Konstanten sind in Tab. 1 zusammengefaßt, die Analysen (C, H) entsprachen den berechneten Werten.

#### *Allgemeine Methode zur Kondensation aromatischer Aldehyde mit 4-Hydroxy-1-thiacumarinen*

Zu einer Lösung von 0,01 Mol **1** in 10 ml Äthylalkohol oder Essigsäure setzte man 0,005 Mol des Aldehyds zu und erhitzte 5—6 Stdn. unter Rückfluß. Die Reaktionsprodukte schieden sich im allgemeinen noch während des Erhitzens oder spätestens beim Kühlen des Reaktionsgemisches ab. Nach 12stdg. Stehen bei Raumtemp. filtrierte man sie ab, wusch mit kaltem Äthylalkohol und kristallisierte aus geeigneten Lösungsmitteln um. Tab. 2 gibt die Ausbeuten und physikalischen Konstanten wieder, die Analysen (C, H) entsprachen den berechneten Werten.

*Kondensation von 2 mit 1* (R = H): 3-(o-Hydroxybenzal)-2,4-diketo-1-thiachroman (**4**): Eine Lösung von 0,02 Mol **1** (R = H) und 0,02 Mol **2** in 25 ml Äthylalkohol wurde 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Bei 2stdg. Stehen bei Raumtemp. schieden sich gelbe Kristalle ab, die abfiltriert, mit kaltem Äthylalkohol gewaschen und aus Äthylalkohol umkristallisiert wurden, da **4** in diesem Lösungsmittel besser löslich ist als **6**. Gelbe Stäbchen, Schmp. 159°.

3-[6-Oxo-(1)-benzothiapyrano(4,3-b)-(1)-benzopyran-7-yl]-4-hydroxy-1-thiacumarin **6**: 0,01 Mol **1** (R = H) wurden in 12 ml kochenden Alkohols gelöst, 0,005 Mol **2** zugesetzt und die Lösung 3—4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die kristallinen Anteile des erkalteten Reaktionsgemisches, gelbe Nadeln und farblose Platten, wurden abfiltriert. Durch Umkristallisieren aus Essigsäure erhielt man ausschließlich die in farblosen Platten kristallisierende Substanz **6** in einer Ausb. von 40%, Schmp. 261°.

*Acetylierung von 6:* 0,25 g **6** wurden in 7 ml wasserfr. Pyridin in der Wärme gelöst und mit 5 ml  $Ac_2O$  versetzt. Beim Stehen bei Raumtemp. schieden sich über Nacht Kristalle ab, welche abfiltriert, mit Äthylalkohol gewaschen und aus Eisessig umkristallisiert wurden. Hellgelbe, rechteckige Platten, Schmp. 275—277°.

*Allgemeine Methoden zur Dehydratisierung der 3,3'-Aryliden-bis-(4-hydroxy-1-thiacumarine)*

Methode 1: 0,001 Mol **8** löste man in 4 ml wasserfr. Pyridin und setzte das gleiche Volumen  $Ac_2O$  zu. Beim Stehenlassen des Reaktionsgemisches bei Raumtemp. schieden sich im Verlaufe von 12 bis 15 Stdn. im allgemeinen die Dehydratisierungsprodukte ab. Sie wurden abfiltriert, mit Äthylalkohol gewaschen und aus geeigneten Lösungsmitteln umkristallisiert. Tab. 3 faßt die physikalischen Konstanten zusammen, die Analysen (C, H) entsprachen den berechneten Werten. Die Ausb. liegen um 90%.

Methode 2: Eine Lösung von 0,4 g 3,3'-Benzyliden-bis-(4-hydroxy-1-thiacumarin) in 6 ml wasserfr. Pyridin versetzte man mit 3 ml Acetylchlorid. Das Epoxid kristallisierte im Verlaufe einer Stunde allmählich aus. Nach dem

Tabelle 1. Formaldehydcondensationsprodukte des 4-Hydroxy-1-thiacumarins

3,3'-Methylen-bis-Verbindungen von:	Ausb. % d.Th.	Schmp., Lösungsmittel, Aussehen	Bruttoformel*
4-Hydroxy-1-thiacumarin	85	306° Dioxan farbl. Nadeln	$C_{19}H_{12}O_4S_2$
4-Hydroxy-8-methyl-1-thiacumarin	90	315—317° Dioxan farbl. Nadeln	$C_{21}H_{16}O_4S_2$
4-Hydroxy-8-chlor-1-thiacummarin	82	278° wässr. Dioxan farbl. Nadeln	$C_{19}H_{10}O_4Cl_2S_2$
4-Hydroxy-8-brom-1-thiacumarin	75	247—249° wäßr. Dioxan farbl. Nadeln	$C_{19}H_{10}O_4Br_2S_2$
4-Hydroxy-5,8-dimethyl-1-thiacumarin	86	315° Chlorbenzol gelbe Nadeln	$C_{23}H_{20}O_4S_2$
4-Hydroxy-5-chlor-8-methyl-1-thiacumarin	70	310 Chlorbenzol gelbe rechteckige Platten	$C_{21}H_{10}O_4Cl_2S_2$
4-Hydroxy-6,8-dimethyl-1-thiacumarin	72	315 Chlorbenzol farbl. Nadeln	$C_{23}H_{10}O_4S_2$
4-Hydroxy-6-brom-1-thiacumarin	83	315° wäßr. Dioxan farbl. Nadeln	$C_{19}H_{10}O_4Br_2S_2$

\* Die C,H-Bestimmung aller tabellierten Verbindungen gab Werte, welche den ber. innerhalb der Fehlergrenzen entsprachen.

Abfiltrieren und Waschen mit Äthylalkohol wurde aus Essigsäure umkristallisiert. Gelbe Tafeln, Schmp. 321—322°, Ausb. 80%.

Die Ergebnisse der Untersuchung auf antikoagulierende Wirkung werden an anderer Stelle veröffentlicht werden.

Wir danken Herrn Prof. *S. Siddappa* für sein Interesse und der University Grants Commission, New Delhi, für die Verleihung eines Junior Research Fellowship an *P. S. J.*

Tabelle 2. Kondensationsprodukte aromatischer Aldehyde mit 4-hydroxy-1-thiacumarin

Verbindung	Ausb.	Schmp., °C Aussehen	Bruttoformel †
3,3'-(Benzyliden)-bis-4-hydroxy-1-thiacumarin	88	222* farbl. rhombische Prismen	C <sub>25</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
3,3'-(o-Chlorbenzyliden)-bis-4-hydroxy-1-thiacumarin	85	254* farbl. Platten	C <sub>25</sub> H <sub>15</sub> O <sub>4</sub> ClS <sub>2</sub>
3,3'-(m-Chlorbenzyliden)-bis-4-hydroxy-1-thiacumarin	76	275* farblose rechteckige Platten	C <sub>25</sub> H <sub>15</sub> O <sub>4</sub> ClS <sub>2</sub>
3,3'-(p-Chlorbenzyliden)-bis-4-hydroxy-1-thiacumarin	73	254* bräunliche rhombische Prismen	C <sub>25</sub> H <sub>15</sub> O <sub>4</sub> ClS <sub>2</sub>
3,3'-(m-Methyl-benzyliden)-bis-4-hydroxy-1-thiacumarin	90	256* blaßgelbe rhombische Prismen	C <sub>26</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
3,3'-(p-Methyl-benzyliden)-bis-4-hydroxy-1-thiacumarin	82	246* farbl. dicke rechteckige Platten	C <sub>26</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
3,3'-(m-Nitro-benzyliden)-bis-4-hydroxy-1-thiacumarin	91	265* farbl. dünne Platten	C <sub>25</sub> H <sub>15</sub> O <sub>6</sub> NS <sub>2</sub>
3,3'-(p-Nitro-benzyliden)-bis-4-hydroxy-1-thiacumarin	78	251* farbl. dünne Platten	C <sub>25</sub> H <sub>15</sub> O <sub>6</sub> NS
3,3'-(o-Methoxy-benzyliden)-bis-4-hydroxy-1-thiacumarin	72	203** blaßgelbe Platten	C <sub>26</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>
3,3'-(p-Methoxy-benzyliden)-bis-4-hydroxy-1-thiacumarin	81	272* blaßgelbe dicke Platten	C <sub>26</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>
3,3'-(m,p-Dimethoxy-benzyliden)-bis-4-hydroxy-1-thiacumarin	92	172* † dicke rechteckige Platten	C <sub>27</sub> H <sub>20</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>
3,3'-(p-Hydroxy-benzyliden)-bis-4-hydroxy-1-thiacumarin	68	207*** farblose Platten	C <sub>25</sub> H <sub>16</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>

\* Aus wäbr. Dioxan umkristallisiert.

\*\* Aus Äthanol umkristallisiert.

\*\*\* Aus Chlorbenzol umkristallisiert.

† Die C,H-Bestimmung aller tabellierten Verbindungen gab Werte, welche den ber. innerhalb der Fehlergrenzen entsprachen.

Tabelle 3. Dehydratationsprodukte der 3,3'-Aryliden-bis-4-hydroxy-1-thiacumarine

Verbindung	Schmp., °C Umkristallisiert aus; Aussehen	Bruttoformel*
3,3'-(Benzyliden)-4,4'-epoxy-dithiacumarin	321—323 Essigsäure Gelbe Platten	C <sub>25</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
3,3'-(o-Chlor-benzyliden)-4,4'-epoxydithiacumarin	325 Essigsäure farbl. dicke Platten	C <sub>25</sub> H <sub>13</sub> O <sub>3</sub> ClS <sub>2</sub>
3,3'-(m-Chlor-benzyliden)-4,4'-epoxydithiacumarin	315—317 Cyclohexanon blaßgelbe dicke Platten	C <sub>25</sub> H <sub>13</sub> O <sub>3</sub> ClS <sub>2</sub>
3,3'-(p-Chlor-benzyliden)-4,4'-epoxydithiacumarin	325 Essigsäure hellgelbe dicke Platten	C <sub>25</sub> H <sub>13</sub> O <sub>3</sub> ClS <sub>2</sub>
3,3'-(m-Methyl-benzyliden)-4,4'-epoxydithiacumarin	325 Cyclohexanon gelbe rechteckige Platten	C <sub>26</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
3,3'-(p-Methyl-benzyliden)-4,4'-epoxydithiacumarin	325 Cyclohexanon farbl. rechteckige Platten	C <sub>26</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
3,3'-(m-Nitro-benzyliden)-4,4'-epoxydithiacumarin	315—317 Essigsäure gelbe Platten	C <sub>25</sub> H <sub>13</sub> O <sub>5</sub> NS <sub>2</sub>
3,3'-(p-Nitro-benzyliden)-4,4'-epoxydithiacumarin	325 Cyclohexanon gelbe rhomb. Prismen	C <sub>25</sub> H <sub>13</sub> O <sub>5</sub> NS <sub>2</sub>
3,3'-(o-Methoxy-benzyliden)-4,4'-epoxydithiacumarin	320—322 Cyclohexanon hellgelbe dicke Platten	C <sub>26</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
3,3'-(p-Methoxybenzyliden)-4,4'-epoxydithiacumarin	325 Cyclohexanon gelbe dicke Platten	C <sub>26</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
3,3'-(p-Methoxy-benzyliden)-4,4'-epoxydithiacumarin	325 Cyclohexanon gelbe dicke Platten	C <sub>26</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
3,3'-(m,p-Dimethoxybenzyliden)-4,4'-epoxidithiacumarin	302—303 Essigsäure blaßgelbe Nadeln	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>
3,3'-(p-Hydroxy-benzyliden)-4,4'-epoxidithiacumarin	298—300 Dioxan blaßgelbe Nadeln	C <sub>25</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>

\* Die C,H-Bestimmung aller tabellierten Verbindungen gab Werte, welche den ber. innerhalb der Fehlergrenzen entsprachen.