

## 4-Hydroxy-1-thiacumarine, 5. Mitt.\*:

Synthese von 3-Acyl-4-hydroxy-1-thiacumarinen

Von

**Purushottam Sidramappa Jamkhandi\*\*** und **Srinivas Rajagopal\*\***

Department of Chemistry, Karnatak University, Dharwar-3, Indien

(Eingegangen am 30. September 1967)

Eine große Zahl von 3-acylierten 4-Hydroxy-1-thiacumarinen mit verschiedenen Halogen- oder Alkylsubstituenten am Benzolkern wurde durch Kondensation von 4-Hydroxy-1-thiacumarinen mit verschiedenen aliphatischen Säuren in Gegenwart von  $\text{POCl}_3$  synthetisiert.

The synthesis of a large number of 3-acylated 4-hydroxy-1-thiacumarins carrying various substituents in the benzenoid nucleus (halogen, alkyl) has been carried out by the condensation of 4-hydroxy-1-thiacoumarins with various aliphatic acids in the presence of phosphorus oxychloride.

In einer früheren Mitteilung<sup>1</sup> haben wir auf die Bedeutung der 4-Hydroxy-1-thiacumarine und verwandter Verbindungen als Schwefelanaloge der bekannten koagulationshemmenden Stoffe der 4-Hydroxycumarinreihe hingewiesen. 3-Acetyl-4-hydroxycumarin, eine Verbindung mit der Tricarbonylmethangruppierung (I), zeigt beachtliche Wirksamkeit gegen verschiedene Bakterien<sup>2</sup>.

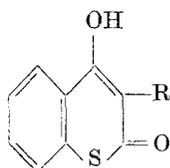
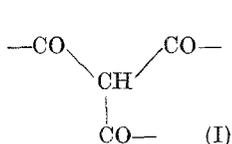
---

\* Diese Veröffentlichung wird ein Teil der Dissertation von *P. S. Jamkhandi* zur Erlangung des Ph.D. der Karnatak University sein.

\*\* Neue Adresse: Regional Engineering College, Warangal-4 (A. P.), Indien.

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

<sup>2</sup> *T. Ukita, T. Tamura, R. Matsuda* und *E. Kashwabara*, *Jap. J. Expt. Med.* **20**, 109 (1949).



II: R = Acyl

Die 3-Acyl-Verbindungen, die man als 4-Hydroxycumaryl-derivate von Monocarbonsäuren auffassen kann, besitzen baktericide und koagulationshemmende Wirksamkeit<sup>3</sup> und finden daher in letzter Zeit steigendes Interesse. Die üblichen Herstellungsmethoden von 3-Acyl-4-hydroxycumarinen sind entweder die Kondensation geeigneter Salicylsäure-derivate mit  $\beta$ -Ketoestern<sup>4</sup> oder Erhitzen von 4-Hydroxycumarin mit Acetylchlorid und Natrium in Toluol, wodurch man Ausbeuten von 5% des gewünschten Produkts erhält. Verwendet man bei der letzteren Methode Pyridin als Lösungsmittel für die Kondensation, so verläuft die Reaktion glatt und man erhält 3-Acyl-4-hydroxycumarine in mittleren Ausbeuten<sup>5</sup>. Verschiedene Autoren<sup>5, 7</sup> erhielten 3-Acyl-4-hydroxycumarine durch *Friessche* Verschiebung von 4-Acetyoxycumarinen mit wasserfreiem Aluminiumchlorid. Diese Methoden sind jedoch ziemlich umständlich und geben keine guten Ausbeuten. *Klosa*<sup>8</sup> zeigte einen neuen und viel einfacheren Weg zu 3-Acyl-4-hydroxycumarinen. Er behandelte 4-Hydroxycumarine in Gegenwart von Phosphoroxychlorid mit aliphatischen Carbonsäuren. Die Reaktion ist sehr bequem und gibt gute Ausbeuten. Sie wurde von *Dezelic* und *Trkovnik*<sup>9</sup> zur Herstellung verschiedener substituierter 3-Acyl-4-hydroxycumarine angewendet.

Daher bedienten auch wir uns in dieser Arbeit der Methode von *Klosa*<sup>8</sup> zur Synthese 3-acylierter 4-Hydroxy-1-thiacumarine. Diese Verbindungen geben eine Farbreaktion mit  $\text{FeCl}_3$  in alkohol. Lösung.

Die Struktur der Verbindungen wurde durch die Synthese einer typischen Verbindung, des 3-Acetyl-4-hydroxy-1-thiacumarins, auf einem anderen unabhängigen Weg bewiesen, nämlich durch Acetylierung von 4-Hydroxy-1-thiacumarin und anschließende *Friessche* Verschiebung zur genannten Verbindung.

*Farmer*<sup>10</sup> zeigte, daß die Einführung eines 3-Acylsubstituenten in 4-Hydroxycumarine die Ausbildung von intramolekularen Wasserstoff-

<sup>3</sup> K. Veres und V. Horek, Collect. Czech. Chem. Commun. **20**, 371 (1955).

<sup>4</sup> R. Anschütz, Ann. Chem. **367**, 169 (1909).

<sup>5</sup> T. Ukita, S. Nojima und M. Matsumoto, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 5143 (1950).

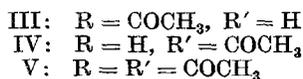
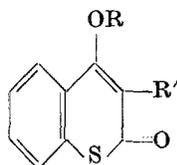
<sup>6</sup> J. Klosa, Arch. Pharm. **289**, 71 (1956).

<sup>7</sup> E. Ziegler und H. Junek, Mh. Chem. **86**, 506 (1955).

<sup>8</sup> J. Klosa, Arch. Pharm. **288**, 356 (1955).

<sup>9</sup> H. Dezelic und M. Trkovnik, J. Med. Chem. **7**, 284 (1964).

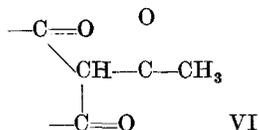
<sup>10</sup> V. C. Farmer, Spectrochim. Acta **10**, 870 (1959).



brücken zwischen der Acylcarbonylgruppe und der 4-Hydroxylgruppe ermöglicht. Daher weisen diese Verbindungen im festen Zustand eine für Lactoncarbonyle (Cumarincarboxyl) typische Carbonylabsorptionsbande bei 1725 cm<sup>-1</sup> auf.

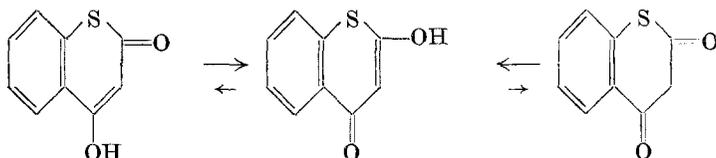
Eine systematische Untersuchung verschiedener 3-Acyl-4-hydroxy-1-thiacumarine zeigt nun, daß diese Verbindungen alle eine Carbonylabsorption bei 1650 cm<sup>-1</sup> zeigen. Dieser Wert liegt viel höher als der des einfachen 4-Hydroxy-1-thiacumarins (1625 cm<sup>-1</sup>) und der 3-Alkyl-4-hydroxy-1-thiacumarine (1575 cm<sup>-1</sup>). Dieses Verhalten muß man der möglichen Ausbildung von internen Wasserstoffbrücken zwischen dem Acylcarbonyl und der 2-Hydroxylgruppe und dem Auftreten einer Carbonylbande bei einer einem freien  $\gamma$ -Pyron entsprechenden Frequenz (1650 cm<sup>-1</sup>) zuschreiben.

Dieser relativ hohe Wert kann durch folgende Tricarbonylmethanstruktur (I vs. VI) verursacht worden sein:



Deswegen wird die Hydroxylabsorption der intramolekularen Wasserstoffbrücke sehr schwach und tritt in der Gegend um 3800 cm<sup>-1</sup> auf.

Die IR-Untersuchung von etwa 200 4-Hydroxy-1-thiacumarinderivaten verschiedener Typen zeigte, daß sie vorwiegend in der 2-Hydroxy-4-pyron-Struktur vorliegen:



### Experimenteller Teil

#### Allgemeine Methode zur Herstellung von 3-Acyl-4-hydroxy-1-thiacumarinen

Man gibt 0,5 ml POCl<sub>3</sub> zu einem Gemisch von 0,003 Mol 4-Hydroxy-1-thiacumarin und 2 ml der entsprechenden aliphatischen Säure und kocht 45 Min. unter Rückfluß. Man läßt einige Stunden bei Zimmertemp. stehen und filtriert die sich ausscheidende kristalline Substanz. Waschen und Umkristalli-

Tabelle 1. Kondensationsprodukte von 4-Hydroxy-1-thiacumarinen mit Monocarbonsäuren

Name der Verbindung	Ausb., % d.Th.	Schmp., °C	Formel*
1	2	3	4
3-Acetyl-4-hydroxy-1-thiacumarin	85	110 Hellgelbe Tafeln	$C_{11}H_8O_3S$
3-Acetyl-4-hydroxy-6-methyl-1-thiacumarin	83	118 Farblose dünne Plättchen	$C_{12}H_{10}O_3S$
3-Acetyl-4-hydroxy-6-chlor-1-thiacumarin	71	148 Hellgelbe lange Nadeln	$C_{11}H_7O_3ClS$
3-Acetyl-4-hydroxy-6-brom-1-thiacumarin	73	121 Hellgelbe dünne Plättchen	$C_{11}H_7O_3BrS$
3-Propionyl-4-hydroxy-1-thiacumarin	82	116 Farblose Nadeln	$C_{12}H_{16}O_3S$
3-Propionyl-4-hydroxy-6-methyl-1-thiacumarin	70	161 Hellgelbe Nadeln	$C_{13}H_{12}O_3S$
3-Propionyl-4-hydroxy-6-chlor-1-thiacumarin	81	148 Hellgelbe rechteckige Plättchen	$C_{12}H_9O_3ClS$
3-Propionyl-4-hydroxy-6-brom-1-thiacumarin	65	156 Farblose rechteckige Plättchen	$C_{12}H_9O_3BrS$
3-Butyryl-4-hydroxy-1-thiacumarin	75	124 Hellgelbe Stäbchen	$C_{13}H_{12}O_3S$
3-Butyryl-4-hydroxy-6-methyl-1-thiacumarin	72	138 Farblose Nadeln	$C_{14}H_{14}O_3S$
3-Butyryl-4-hydroxy-6-chlor-1-thiacumarin	86	160 Hellgelbe Plättchen	$C_{13}H_{11}O_3ClS$
3-Butyryl-4-hydroxy-6-brom-1-thiacumarin	68	105 Hellgelbe Nadeln	$C_{13}H_{11}O_3BrS$
3-iso-Butyryl-4-hydroxy-1-thiacumarin	62	92 Hellgelbe Nadelchen	$C_{13}H_{12}O_3S$
3-iso-Butyryl-4-hydroxy-6-methyl-1-thiacumarin	55	108 Farblose Stäbchen	$C_{14}H_{14}O_3S$
3-iso-Butyryl-4-hydroxy-6-chlor-1-thiacumarin	70	114 Hellgelbe Plättchen	$C_{13}H_{11}O_3ClS$
3-iso-Butyryl-4-hydroxy-6-brom-1-thiacumarin	65	112 Hellgelbe Tafelchen	$C_{13}H_{11}O_3BrS$
3-Valeryl-4-hydroxy-1-thiacumarin	60	102 Farblose Stäbchen	$C_{14}H_{14}O_3S$
3-Valeryl-4-hydroxy-6-methyl-1-thiacumarin	66	97 Farblose Nadeln	$C_{15}H_{19}O_3S$
3-Valeryl-4-hydroxy-6-chlor-1-thiacumarin	58	95 Farblose Würfelchen	$C_{14}H_{13}O_3ClS$
3-Valeryl-4-hydroxy-6-brom-1-thiacumarin	63	104 Farblose Würfelchen	$C_{14}H_{13}O_3BrS$

\* Alle genannten Verbindungen wurden aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Die Analysen (CH) bestätigten die angegebenen Bruttoformeln.

sieren mit Alkohol. Die physikalischen Daten, die Ausbeuten und die Analysenergebnisse sind in Tab. 1 zusammengestellt.

#### *4-Acetoxy-1-thiacumarin (III)*

a) Man löst 0,5 g 4-Hydroxy-1-thiacumarin in einem Gemisch von 4 ml Essigsäureanhydrid und 1 ml Pyridin und kocht 2 bis 3 Stdn. Man läßt mehrere Stdn. stehen und filtriert das sich abscheidende Produkt ab. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol erhält man 0,4 g 4-Acetoxy-1-thiacumarin in farblosen Nadeln; Schmp. 105°.

$C_{11}H_8O_3S$ . Ber. C 60,02, H 3,64. Gef. C 60,54, H 3,72.

b) Zu einer Lösung von 0,5 g 4-Hydroxy-1-thiacumarin in 2 ml 10proz. NaOH werden 3 g zerkleinertes Eis und 1 ml  $Ac_2O$  gegeben. Die Mischung wird einige Min. kräftig geschüttelt, der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Farblose Nadeln. Schmp. 106°, Ausb. 0,35 g.

#### *3-Acetyl-4-hydroxy-1-thiacumarin (IV) durch Friessche Verschiebung*

1,5 g 4-Acetoxy-1-thiacumarin werden mit 4,5 g wasserfr.  $AlCl_3$  1 Stde. auf 130—150° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit 40 g Eis in 15 ml konz. HCl zersetzt, der gebildete Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Hellgelbe Tafeln, Schmp. 109°; Ausb. 1 g.

#### *3-Acetyl-4-acetoxy-1-thiacumarin (V)*

Man löst 0,3 g 4-Acetoxy-1-thiacumarin in 2 ml Eisessig und versetzt mit 0,5 Mol  $POCl_3$ . Das Reaktionsgemisch wird 2 Stdn. am Wasserbad erhitzt und über Nacht auf Zimmertemp. gehalten. Die abgeschiedenen Kristalle werden mit kaltem Alkohol gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Hellgelbe Plättchen, Schmp. 160°; Ausb. 0,15 g.

$C_{13}H_{10}O_4S$ . Ber. C 59,34, H 3,82. Gef. C 59,12, H 4,00.

Über unsere Untersuchungen über die blutgerinnungshemmende Wirksamkeit dieser Verbindungen werden wir an anderer Stelle berichten.

Herrn Prof. S. Siddappa haben wir für sein freundliches Interesse zu danken. Der eine von uns (P. S. J.) schuldet der University Grants Commission, New Delhi, Dank für Bewilligung eines Junior Research Fellowship.