

CCA-570

547.587.51.07

Notiz

Darstellung von *N*-substituierten Derivaten des 3-Aminomethyl-4-hydroxy-6-halogen cumarins

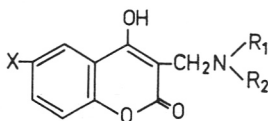
M. Trkovnik, B. Bobarević* und V. Knez*

Laboratorium für organische Chemie und Biochemie, Chemisches Institut
der Universität, Sarajevo, Jugoslawien

Eingegangen am 9. April 1969.

Für die Darstellung von *N*-substituierten Derivaten des 3-Aminomethyl-4-hydroxy-6-chlor-cumarins und des 3-Aminomethyl-4-hydroxy-6-brom-cumarins wurde die Mannichsche Reaktion verwendet.

Die Mannichschen Basen des unsubstituierten 4-Hydroxycumarins mit primären und sekundären Aminen wurden von Robertson und Link¹ beschrieben und unter Anwendung ihrer Methode wurden die Entsprechende Basen des 4-Hydroxy-6-chlor-cumarins² und des 4-Hydroxy-6-brom-cumarins³ mit primären, sekundären, aromatischen Aminen und Diaminen zubereitet. Die Reaktion der erwähnten Derivate des 4-Hydroxycumarins mit primären und sekundären aliphatischen und aromatischen Aminen in Gegenwart von Formaldehyd ergab Verbindungen folgender Konstitution



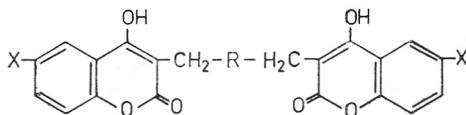
X = Cl, Br

R₁ = H, Alkyl

R₂ = Alkyl oder Aryl

Die Reaktion mit primären Aminen und Formaldehyd verlief schon bei Raumtemperatur sehr schnell und es wurden reine kristallisierte Produkte erhalten. Mit sekundären Aminen, Aethylendiamin, Hydrazinhydrat und aromatischen Aminen mussten wir das Reaktionsgemisch auf dem Wasserbad erwärmen. Alle diese Verbindungen gehen in stark sauren Medium in 3,3'-Methylene-bis-4-hydroxy-6-halogen-cumarin über.

Ein interessanter Verbindungstyp wurde unter Anwendung von Aethylendiamin und Hydrazinhydrat erhalten wobei *N,N'*-bis(4-hydroxy-6-halogen-cumarin)-hydrazine bzw. Aethylendiamine entstanden:



X = Cl, Br

R = NHNH, NHCH₂CH₂NH

* Chemisches Kabinet, Medizinische Fakultät, Sarajevo.

TABELLE I

N-Substituierte Derivate des 3-Aminomethyl-4-Hydroxy-6-chlor-cumarins
und des 4-Hydroxy-6-brom-cumarins

Name der Verbindung	Ausb. %	Schmp. C°	Summenformel	Ber. %C Gef.	%H	%N
3-Methylaminomethyl-4-hydroxy-6-chlor-cumarin ^{a)}	82	200	C ₁₁ H ₁₀ O ₃ NCl (239,58)	55,28 55,18	4,22 4,28	5,84 5,72
3-Methylaminomethyl-4-hydroxy-6-brom-cumarin ^{a)}	83	262	C ₁₁ H ₁₀ O ₃ NBr (284,10)	46,52 46,26	3,54 3,42	4,91 4,85
3-Aethylaminomethyl-4-hydroxy-6-chlor-cumarin ^{a)}	64	230	C ₁₂ H ₁₂ O ₃ NCl (253,59)	56,90 56,96	4,71 4,87	5,52 5,34
3-Aethylaminomethyl-4-hydroxy-6-brom-cumarin ^{a)}	60	248	C ₁₂ H ₁₂ O ₃ NBr (288,03)	50,04 50,28	4,20 4,46	4,89 4,53
3-Dimethylaminomethyl-4-hydroxy-6-chlor-cumarin ^{b)}	64	230	C ₁₂ H ₁₂ O ₃ NCl (253,59)	56,91 56,78	4,75 4,67	5,52 5,52
3-Dimethylaminomethyl-4-hydroxy-6-brom-cumarin ^{b)}	64	264	C ₁₂ H ₁₂ O ₃ NBr (288,03)	50,04 50,24	4,20 4,16	4,89 4,69
3-β-Hydroxy-aethylaminomethyl-4-hydroxy-6-brom-cumarin ^{a)}	71	273	C ₁₂ H ₁₂ O ₄ NBr (314,03)	45,90 45,79	3,85 3,91	4,43 4,55
N,N'-bis-(4-hydroxy-6-chlor-cumarinyl-3-methyl)-hydrazin ^{b)}	71	290—1	C ₂₀ H ₁₄ O ₆ N ₂ Cl ₂ × 2H ₂ O (485,14)	49,53 49,26	2,91 2,85	5,77 5,55
N,N'-bis-(4-hydroxy-6-brom-cumarinyl-3-methyl)-hydrazin ^{b)}	71	280	C ₂₀ H ₁₄ O ₆ N ₂ Br ₂ × 2H ₂ O (538,02)	44,65 44,86	2,61 2,90	5,23 5,41
3,3'-Aethylen-bis-aminomethyl-di-4-hydroxy-6-chlor-cumarin ^{b)}	82	205—8	C ₂₂ H ₁₈ O ₆ N ₂ Cl ₂ (477,16)	55,39 55,08	3,82 3,61	5,87 6,03
3,3'-Aethylen-bis-aminomethyl-di-4-hydroxy-6-brom-cumarin ^{b)}	80	240	C ₂₂ H ₁₈ O ₆ N ₂ Br ₂ (566,04)	46,68 46,91	3,21 3,45	4,96 5,06
3-N-Piperidinomethyl-4-hydroxy-6-brom-cumarin ^{b)}	74	278	C ₁₅ H ₁₆ O ₃ NBr (338,06)	53,30 53,06	4,77 4,51	4,14 4,04
3-p-Aminodiphenylaminomethyl-4-hydroxy-6-brom-cumarin ^{b)}	35	140	C ₂₂ H ₁₇ O ₃ N ₂ Br (437,29)	60,46 60,45	3,94 3,92	6,41 6,41
N-Methylanilinomethyl-4-hydroxy-6-brom-cumarin ^{b)}	21	135—7	C ₁₇ H ₁₄ O ₃ NBr (360,20)	56,70 56,42	3,92 3,81	3,89 4,11

a) durch Methode A gewonnene Verbindungen; b) durch Methode B gewonnene Verbindungen

EXPERIMENTELLER TEIL

Unter den Bedingungen die von Robertson und Link¹ beschrieben sind wurden verschiedene *N*-substituierte 3-Aminomethyl-4-hydroxy-6-chlor und 3-Aminomethyl-4-hydroxy-6-brom-cumarine hergestellt. (Methode A und B) Das 4-Hydroxy-6-chlor-cumarin ergab die Mannichsche Base mit Dimethylamin erst nach Zusatz von Salzsäure.

Die vorliegende Arbeit wurde mit einer Unterstützung des Fonds für wissenschaftliche Forschung der Republik Bosnien und Herzegowina, Sarajevo durchgeführt, für die die Autoren danken.

LITERATUR

1. D. N. Robertson und K. P. Link, *J. Am. Chem. Soc.* **75** (1953) 1883.
2. J. Klosa, *Arch. Pharm. Ber. dtsh. pharm. Ges.* **289** (1956) 143.
3. M. Deželić und M. Trković, *J. Med. Chem.* **7** (1964) 284.

IZVOD

Priredivanje *N*-supstituiranih derivata 3-aminometil-4-hidroksi-6-halogenkumarina

M. Trković, B. Bobarević i V. Knez

Primjenom Manichove reakcije priređeni su *N*-supstituirani derivati 3-aminometil-4-hidroksi-6-klor-kumarina i 3-aminometil-4-hidroksi-6-brom-kumarina.

Reakcije s primarnim aminima i formaldehidom teku na sobnoj temperaturi, dok reakcije sa sekundarnim aminima, etilendiaminom, hidrazinhidratom i aromatskim aminima teku tek na povišenoj temperaturi uzavrele etanolne otopine reagujućih komponenti.

ODJELJENJE ZA ORGANSKU HEMIJU I BIOHEMIJU
HEMIJSKI INSTITUT PRIRODNO-MATEMATSKOG
FAKULTETA U SARAJEVU

Primljeno 9. travnja 1969.