

CCA-501

547.587.51.07

Notiz

Synthesen von 4-Hydroxycumarinen mit höheren Monocarbonsäuren

M. Trkownik, B. Bobarević und V. Jovanović

Laboratorium für organische Chemie des Chemischen Institutes und Institut für Chemie der Medizinischen Fakultät, Universität Sarajevo, Jugoslawien

Eingegangen am 6. April 1968.

Es wurden Derivate von 4-Hydroxycumarin, 4-Hydroxy-6-brom-cumarin und 4-Hydroxy-6-fluor-cumarin mit höheren Monocarbonsäuren hergestellt, wobei 3-Acyl-4-hydroxycumarine entstanden.

Einige Derivate von 4-Hydroxycumarin mit Monocarbonsäuren weisen eine antikoagulative und bakterizide Wirkung auf¹. Da aus diesem Grund in neuerer Zeit das Interesse für Verbindungen von solchem Typus wächst, stellten auch wir Derivate des 4-Hydroxycumarins mit niederen Monocarbonsäuren² her.

In dieser Arbeit trachteten wir dieses Gebiet vielseitiger zu untersuchen. So stellten wir auch eine Reihe von Derivaten von 4-Hydroxycumarin, 4-Hydroxy-6-brom-cumarin und 4-Hydroxy-6-fluor-cumarin mit höheren Monocarbonsäuren her. Uns interessierte der Einfluss der Kettenlänge, bzw. des Halogens, auf die antikoagulative und bakterizide Wirkung dieser Verbindungen, was der Gegenstand unserer weiteren Untersuchungen sein wird: 4-Hydroxy-6-fluor-cumarin³, bzw. 4-Hydroxy-6-brom-cumarin² synthetisierten wir aus 5-Fluor-salicylsäure, bzw. 5-Brom-salicylsäure.

Aus dem so gewonnenen 4-Hydroxycumarin, bzw. seinen halogenen Derivaten, stellten wir Derivate mit höheren Monocarbonsäuren her, wobei 3-Acyl-4-hydroxycumarine entstehen.

Die einfachste und erfolgreichste Methode zur Zubereitung des 3-Acyl-4-hydroxycumarins ist die sog. Phosphoroxychloridmethode, die von Klosa⁴ vorgeschlagen wurde.

Durch Anwendung dieser Methode erhielten wir Derivate von 4-Hydroxycumarin, 4-Hydroxy-6-fluor-cumarin und 4-Hydroxy-6-brom-cumarin mit *n*-Heptyl-, *n*-Octyl-, *n*-Nonyl- und *n*-Dekanoylsäure.

Die Konstitution der hergestellten Substanzen wurde durch die Ergebnisse der Elementaranalyse und die infraroten Absorptionsspektren bestätigt.

EXPERIMENTELLES

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

Herstellung von 3-Acyl-4-hydroxycumarin, 3-Acyl-4-hydroxy-6-fluor-cumarin und 3-Acyl-4-hydroxy-6-brom-cumarin

Verfahren A

0,003 mol 4-Hydroxycumarin, bzw. sein Halogen-Derivat wird in 0,015 mol der entsprechenden Monocarbonsäure gelöst und der Lösung 0,5 POCl₃ zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird unter dem Rückflusskühler 10–30 Minuten erwärmt. Die noch warme Lösung wird von dunklen Harz abdekantiert und bei Zimmertemperatur

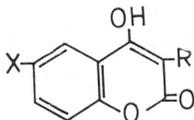
stehengelassen. Nach einigen Stunden kristallisiert eine neue Verbindung aus, die man filtriert und mit eiskalten Äthanol ausspült. Die Umkristallisierung wird aus siedendem Äthanol ausgeführt.

Verfahren B

0,003 mol 4-Hydroxy-cumarin, bzw. sein Halogen-Derivat wird mit 0,006 mol *n*-Dekanoylsäure gut verrieben. Es wird 0,5 ml POCl₃ zugesetzt, die Reaktionsmischung erwärmt man 10 Minuten unter dem Rückflusskühler. Weiter verfährt man genauso wie in Verfahren A.

TABELLE I

Kondensationsprodukte von 4-Hydroxycumarin, 4-Hydroxy-6-fluor-cumarin und 4-Hydroxy-6-brom-cumarin mit Monocarbonsäuren



Nr.*	R	X	Ausb. %	Schm. °C	Formel	Ber. %		Gef. %	
						C	H	C	H
I	<i>n</i> -Heptanoyl-	H	50	108	C ₁₆ H ₁₈ O ₄	70,08	6,50	70,28	6,71
II	<i>n</i> -Nonanoyl-	H	58	110	C ₁₈ H ₂₂ O ₄	71,50	7,28	71,58	7,63
III	<i>n</i> -Dekanoyl-	H	63	119—20	C ₁₉ H ₂₄ O ₄	72,10	7,50	72,23	7,88
IV	<i>n</i> -Myristoyl-	H	52	126—8	C ₂₃ H ₃₂ O ₄	74,19	8,60	74,43	8,82
V	<i>n</i> -Heptanoyl-	F	48	140	C ₁₆ H ₁₇ FO ₄	65,78	5,86	65,60	5,80
VI	<i>n</i> -Oktanoyl-	F	24	137	C ₁₇ H ₁₉ FO ₄	66,72	6,26	66,85	6,49
VII	<i>n</i> -Nonanoyl-	F	49	134	C ₁₈ H ₂₁ FO ₄	67,21	6,61	67,29	6,91
VIII	<i>n</i> -Dekanoyl-	F	25	129	C ₁₉ H ₂₃ FO ₄	68,32	6,98	68,51	6,75
IX	<i>n</i> -Heptanoyl-	Br	47	135—8	C ₁₆ H ₁₇ BrO ₄	54,41	4,85	54,18	5,08
X	<i>n</i> -Oktanoyl-	Br	59	144—7	C ₁₇ H ₁₉ BrO ₄	55,61	5,21	55,19	5,14
XI	<i>n</i> -Nonanoyl-	Br	93	141—3	C ₁₈ H ₂₁ BrO ₄	56,73	5,52	56,40	5,89
XII	<i>n</i> -Dekanoyl-	Br	76	151—3	C ₁₉ H ₂₃ BrO ₄	57,71	5,87	57,59	5,89

* Reaktionsmischung erwärmt: I, II, IX—XII 30 Minuten; III, IV, VIII 10 Minuten; V, VI 20 Minuten; VII 15 Minuten.

LITERATUR

1. T. Ukita, S. Nojima und M. Matsumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **72** (1950) 5143.
2. M. Deželić und M. Trkovnik, *J. Med. Chem.* **7** (1964) 284.
3. M. Deželić, M. Trkovnik und V. Jovanović, *Chim. ind.* **92** (1964) 240.
4. J. Klosa, *Arch. Pharm. Ber. dtsh. pharm. Ges.* **288** (1955) 356.

IZVOD

Sinteze 4-hidroksikumarina sa višim monokarbonskim kiselinama

M. Trkovnik, B. Bobarević i V. Jovanović

Privedeni su derivati 4-hidroksikumarina, 4-hidroksi-6-fluor-kumarina i 4-hidroksi-6-brom-kumarina, sa višim monokarbonskim kiselinama, pri čemu nastaju 3-acil-4-hidroksikumarini, odnosno 3-alkil-4-hidroksikumarin ketoni.

HEMIJSKI INSTITUT

PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET

I

HEMIJSKI INSTITUT

MEDICINSKI FAKULTET, UNIVERZITET
SARAJEVO

Primljeno 6. travnja 1968.