

Kondensation von 4-Oxycumarin mit Diaryl- und Aryl-alkyl-carbinolen

Von Dr. E. ENDERS

Wissenschaftliches Hauptlaboratorium der Farbenfabriken Bayer A.G.
Leverkusen

Wirksame synthetische Antikoagulantien sind besonders solche Derivate des 4-Oxycumarins, die in 3-Stellung eine sek. Aralkyl-Gruppe tragen¹⁾. Sie wurden bisher nach dem Schema der Anschütz'schen 4-Oxycumarin-Synthese²⁾ hergestellt. Veranlaßt durch eine neuere Arbeit³⁾ wird über ein einfacheres, technisches Herstellungsverfahren berichtet⁴⁾.

Gleichartige Tautomerieverhältnisse ließen für das 4-Oxycumarin⁵⁾ ein ähnliches reaktives Verhalten wie beim Oxy-naphthochinon⁶⁾ erwarten. So konnte die beim Oxy-naphthochinon beschriebene Kondensation mit Benzhydrol⁷⁾ auf das 4-Oxycumarin übertragen werden.

Die Komponenten kondensieren durch Zusammenschmelzen bei 150 °C oder Erwärmen in Eisessig-Schwefelsäure: 3-Benzhydrol-4-oxycumarin, Fp 181–182 °C; 3-(4'-Chlorbenzhydrol)-4-oxycumarin, Fp 187 °C; 3-(4',4"-Dichlorbenzhydrol)-4-oxycumarin, Fp 222–223 °C.

Auch Aryl-alkylcarbinole, im einfachsten Fall Phenyl-methylcarbinol, kondensieren glatt unter Wasseraustritt mit 4-Oxycumarin. Analog verhalten sich cyclische Carbinole (α -Tetralol, α -Indanol). Die Reaktion verläuft in Eisessig-Schwefelsäure bei 100 °C, wobei zweckmäßig das 4-Oxycumarin vorgelegt und das Carbinol langsam zugesetzt wird. Es wurden Ausbeuten über 70 % d. Th. an substituierten 4-Oxy-cumarinen erhalten. Empfindlichere Carbinole wie 3,4-Methylendioxyphenyläthyl-carbinol werden zweckmäßig bei etwa 60–70 °C unter Zusatz einiger Tropfen verd. Schwefelsäure kondensiert.

Tabelle 1 gibt eine Auswahl aus den hergestellten Verbindungen. Die bisher bekannten Antikoagulantien dieser Reihe werden von einigen der neu hergestellten Vertreter in der Wirkung noch übertrffen.

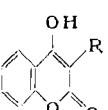
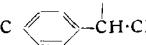
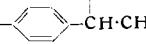
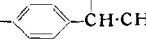
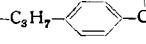
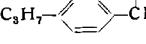
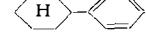
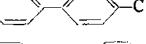
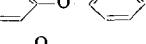
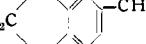
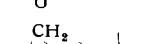
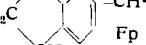
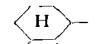
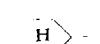
	R =	Fp °C
	H_3C	140–141
	$\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$	182–184
	$\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	177–178,5
	$\text{n-C}_3\text{H}_7-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	137–138
	$\text{i-C}_3\text{H}_7-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	160–161
	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	173–174
	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	192–193
	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	137–138
	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$	163–164
	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$	Fp 176
	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$	Fp 203–205
		Fp 186–187
		Fp 202–203

Tabelle 1

Ein eingegangen am 3. Juni 1957 [Z 475]

¹⁾ DBP. 924450 v. 15. 4. 1952; DBP. 932373 v. 26. 8. 1952, Hoffmann-La Roche A.G., Erf. B. Hegedüs u. A. Grüssner. — ²⁾ R. Anschütz, Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 465 [1903]; R. Anschütz, R. Anspach, R. Fresenius u. R. Claus, Liebigs Ann. Chem. 367, 174, 196 [1909]. — ³⁾ E. Ziegler u. U. Roßmann, Mh. Chem. 88, 25 [1957]. — ⁴⁾ DAS 1000395 v. 22. 8. 1955 Farbenfabriken Bayer A.G., Erf. E. Enders u. A. Müller; DAS 100527 v. 25. 4. 1956, Farbenfabriken Bayer A.G., Erf. E. Enders; DP-Anm. F 20443 v. 3. 6. 1956, Farbenfabriken Bayer A.G., Erf. E. Enders u. A. Müller. — ⁵⁾ F. Arndt, L. Loewe, R. Uen u. E. Ayça, Chem. Ber. 84, 319 [1951]. — ⁶⁾ L. F. Fieser, J. Amer. chem. Soc. 48, 2922 [1926]. — ⁷⁾ L. F. Fieser, ebenda 48, 3212 [1926].

Alkylierungen mit Halogenalkylen und Silberfluoroborat

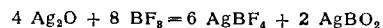
Von Prof. Dr. H. MEERWEIN

und Dipl.-Chem. K. WUNDERLICH

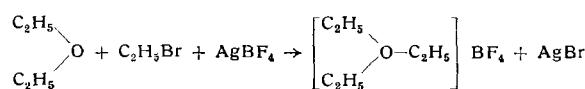
Chemisches Institut der Universität Marburg-L.

Eine kurze Mitteilung von G. Oláh, A. Pavláth und S. Kuhn¹⁾ über die Verwendung von Silberfluoroborat als Katalysator bei elektrophilen aromatischen Substitutionen gibt uns Veranlassung über einige Alkylierungen sauerstoff- und stickstoff-haltiger Verbindungen zu berichten, bei denen wir als Alkylierungsmittel äquivalente Mengen von Halogenalkylen und Silberfluoroborat verwandten.

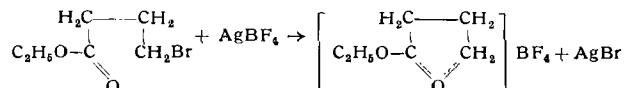
Für das bisher schwer zugängliche wasserfreie Silberfluoroborat fanden wir eine bequeme Darstellungsmethode in der Einwirkung von Borfluorid auf eine Suspension von Silberoxyd in einem geeigneten Lösungsmittel. Die sehr rasch verlaufende Reaktion vollzieht sich nach der Gleichung:



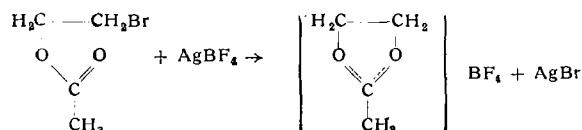
Bei der Einwirkung von Bromäthyl auf die mit Diäthyläther versetzte Lösung von Silberfluoroborat, entsteht das Triäthylxonium-fluoroborat in einer Ausbeute von 87,5 % d. Th.:



Durch intramolekulare Alkylierung erhielten wir aus in γ -Stellung bromierten Carbonsäureestern bei der Behandlung mit Silberfluoroborat cyclische Oxocarbonium-fluoroborate. So entsteht bei der Einwirkung von Silberfluoroborat auf den γ -Brombuttersäure-äthylester das $\text{O}-\text{A}^{\text{t}}$ hylbutyrolactonium-fluoroborat in einer Ausbeute von 88,2 % d. Th.:



Analog erhält man aus dem β -Bromäthylacetat mit Silberfluoroborat das 2-Methyl-1,3-dioxolenium-fluoroborat in einer Ausbeute von 84,5 % d. Th.:



Über diese Versuche wird demnächst in anderem Zusammenhang eingehend berichtet.

Das Silberfluoroborat bildet ausgezeichnet kristallisierende, sehr beständige Komplexverbindungen mit Säurenitrilen von der allgemeinen Zusammensetzung $[\text{Ag}(\text{R}-\text{CN})_4]\text{BF}_4$. Bei der Einwirkung von Bromalkylen auf diese Nitril-Komplexe entstehen in glatter Reaktion $\text{N}-\text{Alkylnitriilium-fluoroborate}$.

Die Alkylierungen mit Halogenalkylen und Silberfluoroborat gleichen weitgehend denjenigen mit Trialkyloxonium-fluoroboraten. In beiden Fällen stellen die unbeständigen, heteropolaren Ester der Borfluorwasserstoffssäure $\text{R}[\text{BF}_4]$ die eigentlichen Alkylierungsmittel dar. Es scheint, daß die Alkylierungen mit Halogenalkylen und Silberfluoroborat noch etwas glatter verlaufen, als diejenigen mit den Trialkyloxonium-fluoroboraten. Wir hoffen daher, daß wir mit Hilfe dieses neuen Alkylierungsverfahrens zu bisher auf anderem Wege nicht zugänglichen Oniumsalzen gelangen werden.

Ein eingegangen am 5. Juni 1957 [Z 474]

¹⁾ Chem. and Ind. 1957, 20.

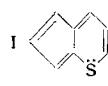
Pseudo-Azulene, Pseudo-Tropone und Pseudo-Tropolone

Von Doz. Dr. ROLAND MAYER

Institut für organische Chemie der Universität Leipzig

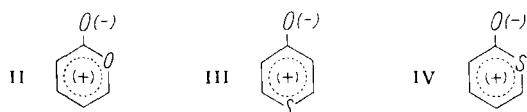
Eine Verbindung besitzt dann quasiaromatischen Charakter, wenn sie in der Elektronenverteilung und der Molekelebene mit der aromatischen Substanz übereinstimmt; die Ringgröße ist nicht entscheidend. Eine Äthen-Gruppierung ($>\text{C}=\text{C}<$) läßt sich formal durch ein S-Atom ($-\text{S}-$) oder O-Atom ($-\text{O}-$) ersetzen.

Überträgt man diese Überlegung auf Azulen, so läßt sich Verbindung I als ein beständiges quasiazulen voraussagen, welches



wir „Thialens“ nennen möchten. Über die Synthese des Thialens und des 1,2-Benzo-thialens aus Cyclopentanon-o-carbonsäureester berichten wir an anderer Stelle.

Tropon verhält sich als Bindeglied des ungesättigten Tropilidens und des nichtbenzoidaromatischen Tropolons überwiegend pseudoaromatisch¹⁾.



Nun hat bereits 1951 R. D. Brown²⁾ nach wellenmechanischen Berechnungen eine Übereinstimmung des Tropons mit der 6-Ring-Verbindung γ -Pyron postuliert. Zum gleichen Ergebnis gelangten H. J. Dauben jr. und H. J. Ringold³⁾ beim Vergleich der chemischen Eigenschaften.

Wir konnten nun experimentell bestätigen, daß auch das α -Pyron (II) und die bisher unbekannten Thiapyrone (III und IV) dem Tropon gleichen. Bei den Mono- und Dibenzotroponen findet sich aus sterischen Gründen keine Übereinstimmung mit entsprechenden von uns dargestellten pseudo-Benzotroponen.

Der Carbonylsauerstoff des Tropons ist durch Schwefel austauschbar. Als beständiges quasi-Trothion (V) war das bisher unbekannte VI zu formulieren, das entspr. obiger Überlegung eine Mittelstellung zwischen den Troponen und den von B. Böttcher⁴⁾ erschlossenen und vor allem von

V VI VII A. Lüttringhaus und Mitarb. bearbeiteten Trithion-System cinnimmt. VI erwies sich als so bildungsfreudig und stabil, daß es bei thermischer Einwirkung von Schwefel auf Thia-cyclohexan (VII) aus dem Reaktionskolben in tiefroten, wegen des polaren Charakters wasserlöslichen Nadeln sublimierte. Das Darstellungsverfahren ist verallgemeinerungsfähig.

Der Pseudo-Aromat α -Tropolon ist ein Oxydationsprodukt des Tropons. Quasi- α -Tropolone sollten in den Verbindungen VIII und IX vorliegen.

VIII IX VIII und IX erhielten wir durch Oxydation der Pseudo-Tropone γ -bzw. α -Pyron. Eine entsprechende Darstellung der Thiaoxypyron aus Thia-pyronen gelang infolge Sulfonbildung nicht. VIII ist als Pyromekonsäure und IX als Isobrenzschleimsäure schon seit langem bekannt. Nach unseren vergleichenden Betrachtungen verhalten sie sich tatsächlich in nahezu allen Reaktionen wie α -Tropolon.

Eingegangen am 5. Juni 1957. [Z 476]

¹⁾ Vgl. Zusammenfassung: F. Šantavy, Chem. Technik 8, 316, 445, 512 [1956], Verlag Technik, Berlin; T. Nozoe, Fortschr. d. Chemie org. Naturstoffe, Springer-Verlag, Bd. XIII, 232 [1956]. — ²⁾ J. chem. Soc. [London] 1951, 2670. — ³⁾ J. Amer. chem. Soc. 73, 876 [1951]. — ⁴⁾ Vgl. B. Böttcher u. A. Lüttringhaus, Liebigs Ann. Chem. 557, 89 [1947].

Kristallisation der β -Galaktosidase aus *Escherichia coli*

Von Prof. Dr. K. WALLENFELS und Dipl.-Chem. MARIE LUISE ZARNITZ

Chemisches Laboratorium der Universität Freiburg/Br.

Durch Studium der Wachstumsbedingungen von *E. coli* und der Extraktionsmethoden sowie die Ausarbeitung eines einfachen Reinigungsverfahrens konnte die β -Galaktosidase in guter Ausbeute kristallisiert gewonnen werden. Sie seheidet sich bei genügender Reinheit und einer Proteinkonzentration von etwa 25 mg/ml in regelmäßigen, dünnen, sechseckigen Plättchen bei einer Ammoniumsulfat-Konzentration vom Sättigungsgrad $s = 0,3$ ab; je nach Ionenmilieu werden auch andere Formen beobachtet. Geht man von einer Kultur optimaler Aktivität einer konstitutiven Mutante aus, die nach einer Passage über reine Maltose in Bernsteinsäure-Medium gezüchtet wurde, so hat das reine Enzym die etwa 12,5-fache spezifische Aktivität wie das im zellfreien Extrakt enthaltene Gesamtprotein. Dieses stellt etwa 50% der organischen Substanz des zellfreien Extrakts dar. Bei der konstitutiven Mutante ML 309 sind also etwa 8% des Proteins und 4% der organischen Substanz des zellfreien Extrakts β -Galaktosidaseprotein. Bei der adaptiven Mutante, die auf Lactose-Medium kultiviert wurde, ist nur 1,2% des Gesamtproteins des Extrakts spezifisches Enzymprotein. Das reine Enzym hat eine Hydrolyseaktivität von 553 μ Mol Niphegal/mg Eiweiß/min und von 28,6 μ Mol Lactose/mg Eiweiß/min (Test-

bedingungen: $1,332 \cdot 10^{-3}$ molar Niphegal bzw. $1,332 \cdot 10^{-1}$ molar Lactose, m/30 K-Na-Phosphatpuffer pH 6,8, 10^{-5} molar Manganacetat, 40 °C). Wir beobachten im rohen Extrakt etwa das gleiche Verhältnis der Aktivität für die Spaltung von Niphegal und Lactose wie beim kristallisierten Enzym. Dies steht im Gegensatz zur Mitteilung von Aladjem und Dubuoff¹⁾ über eine Auftrennung der beiden Aktivitäten. Das kristallisierte Enzym weist die gleiche transglykosidierende Wirkung auf wie der zellfreie Extrakt, wenn man Lösungen gleicher niphegal-spaltender Wirkung auf Lactose in Gegenwart von überschüssiger Glucose einwirken läßt. Es werden die gleichen Syntheseprodukte gebildet. Damit ist die Frage, ob Hydrolyse und Synthese durch Transglykosidierung mittels verschiedener oder des gleichen Enzyms bewirkt werden, eindeutig im früher vorgeschlagenen Sinne²⁾ entschieden. Die β -Galaktosidase ist das erste kristallisierte Enzym von etwa 50 Enzymen, die in *E. coli* gefunden wurden und das erste kristallisierte glykosid- und oligosaccharid-spaltende Enzym. Das Protein ist auf Grund der bisherigen Versuche frei von Kohlenhydrat und anderen organischen Komponenten.

Herrn Dr. J. Monod, Institut Pasteur, danken wir für die Überlassung des *E. coli*-Stammes ML 309 und für wichtige Hinweise zur mikrobiologischen Arbeitstechnik. — Die Arbeit wurde durch eine großzügige Sachbeihilfe der Deutschen Forschungsgemeinschaft ermöglicht.

Eingegangen am 11. Juni 1957 [Z 479]

¹⁾ Aladjem u. Dubuoff, Fed. Proc. 15, 210 [1956]. — ²⁾ K. Wallenfels u. E. Bernt, Liebigs Ann. Chem. 584, 63 [1953].

Sulfon-Bildung bei Sulfurierung von Aromaten mit Chlorsulfonsäure

Von Prof. Dr. A. RIECHE und Dipl.-Chem. WOLFGANG FISCHER

Institut für Technische Chemie der Universität Jena und Institut für organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin

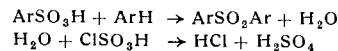
Als Nebenprodukte der Sulfurierung von Aromaten mit Chlorsulfonsäure entstehen Sulfone und unabhängig vom Reaktionsverlauf werden H_2O und HCl abgespalten. Gebildetes Wasser zerstört noch vorhandene Chlorsulfonsäure. Allgemein wird bei Einwirkung von Chlorsulfonsäure auf Aromaten primär Sulfonsäure-Bildung¹⁾ angenommen. Die Sulfonsäuren sollen sich mit überschüssiger Chlorsulfonsäure zum Sulfochlorid umsetzen.

Zwischen den im Reaktionsmedium vorliegenden Partnern sind mehrere Reaktionsmöglichkeiten zum Sulfon denkbar. Es wurden untersucht: a) Reaktion von Benzol und Chlorsulfonsäure ohne und bei Gegenwart von Benzolsulfosäure. — b) Reaktion zwischen Benzol und Benzolsulfosäure mit Benzolsulfochlorid als Kondensationsmittel. — c) Reaktion zwischen Benzol und Benzolsulfochlorid.

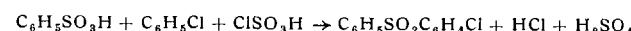
Die Komponenten wurden in Chloroform bei Zimmertemperatur umgesetzt. Die Menge des zugefügten Benzolsulfochlorids hat keinen Einfluß auf die Sulfon-Ausbeute. c ist daher unwahrscheinlich. Umsetzung von Benzol mit Benzolsulfosäure in Gegenwart von Benzolsulfochlorid findet ebenfalls nicht statt. Das spricht gegen Reaktionsschema b. Gibt man jedoch zu einem Gemisch von 1 Mol Benzol und 3 Mol Chlorsulfonsäure in Chloroform bei 20 °C wasserfreie Benzolsulfosäure, so steigt die Ausbeute an Diphenylsulfon:

Sulfosäure-Zusatz (Mol) ...	0	0,17	0,57
Sulfon-Ausbeute (%) (bezogen auf Benzol)	36,2	40,1	54,0

Dadurch wird Reaktion a wahrscheinlich:



Als weiterer Beweis für a kann die Bildung von 4-Chlorphenylsulfon bei der Umsetzung von einem Mol Chlorbenzol, 2 Mol Benzolsulfosäure und 3 Mol CISO_3H angesehen werden:



Diese Reaktion stellt gleichzeitig einen anscheinend noch nicht beschriebenen Bildungsweg für gemischte Sulfone dar. Die Ergebnisse entsprechen Erfahrungen bei der technischen Herstellung von Sulfochloriden aus Aromaten und Chlorsulfonsäure, wo man die Sulfon-Bildung dadurch hindanhält, daß man einen Aromatenüberschuß im Reaktionsmedium vermeidet.

Eingegangen am 13. Juni 1957 [Z 482]

¹⁾ B. J. Jasnickij, Z. obsc. Chim. 23, 107 [1953]; A. A. Sprysskow u. Mitarb., ebenda 27, 714, 1887 [1951].