



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 294 021 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 311/18

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 340 258 1	(22)	02.05.90	(44)	19.09.91
(71)	Pädagogische Hochschule „Karl Liebknecht“ Potsdam, Direktorat für Forschung, Am Neuen Palais, O - 1571 Potsdam, DE				
(72)	Vogt, Karla, Dr. rer. nat.; Kempter, Gerhard, Prof. Dr. rer. nat. habil.; Kleinpeter, Erich, Prof. Dr. sc. nat., DE				
(73)	Pädagogische Hochschule „Karl Liebknecht“ Potsdam, O - 1571 Potsdam; Martin-Luther-Universität Halle – Wittenberg, O - 4050 Halle (Saale), DE				
(54)	Verfahren zur Synthese von 1-(4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxyacetyl)-4-substituierten-thiosemicarbaziden				

(55) Zwischenprodukte; biologisch aktive Präparate; Alkylisothiocyanate; Arylisothiocyanate; Lösungsmittel, Essigsäure; (4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxy)essigsäurehydrazid;

1-(4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxyacetyl)-4-substituierte-thiosemicarbazide

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Synthese bisher unbekannter

1-(4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxyacetyl)-4-substituierter-thiosemicarbazide (Formel III), die als Zwischenprodukte zur Zubereitung biologisch aktiver Präparate anwendbar sind. Die Synthese erfolgt in einem Verfahrensschritt durch Reaktion von (4,7-Dimethyl-2H-chromen-6-yloxy)essigsäurehydrazid (Formel I) mit verschiedenen Isothiocyanaten (Formel II) in Essigsäure als Lösungsmittel.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von 1-(4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxyacetyl)-4-substituierten-thiosemicarbaziden, **gekennzeichnet dadurch**, daß (4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxy)essigsäurehydrazid mit Isothiocyanaten umgesetzt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß das als Ausgangsstoff eingesetzte (4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxy)essigsäurehydrazid der allgemeinen Formel I entspricht.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß als Reaktionspartner Isothiocyanate der allgemeinen Formel II eingesetzt werden, in der R für substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl bzw. Aryl, insbesondere für Ethyl, Benzyl, Phenyl, 2-Methyl-phenyl, 3-Methyl-phenyl, 4-Methyl-phenyl und 4-Chlor-phenyl, steht.
4. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß alle Reaktionspartner in äquimolaren Mengen zum Einsatz kommen.
5. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Umsetzungen in einem polaren organischen Lösungsmittel, bevorzugt in Essigsäure, durchgeführt werden.
6. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man bei Temperaturen von 25°C bis 120°C, vor allem bei Siedetemperatur des Lösungsmittels arbeitet.
7. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die als Endprodukte entstehenden 1-(4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxyacetyl)-4-substituierten-thiosemicarbazide der allgemeinen Formel III entsprechen, wobei R die gleiche Bedeutung wie in Formel II besitzt.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Synthese von 1-(4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxyacetyl)-4-substituierten-thiosemicarbaziden, die als Zwischenprodukte zur Zubereitung biologisch aktiver Präparate anwendbar sind.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

In der chemischen Fach- und Patentliteratur sind bisher keinerlei konkrete Angaben bzw. Beispiele für die Synthese von 1-(4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxyacetyl)-4-substituierten-thiosemicarbaziden bekannt; es existiert noch kein allgemein anwendbares Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein allgemein anwendbares Verfahren zur Herstellung von 1-(4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxyacetyl)-4-substituierten-thiosemicarbaziden zu finden, da derartige Verbindungen bisher nicht zugänglich sind.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die technische Aufgabe der Erfindung besteht darin, ein einfaches und ökonomisch günstiges Verfahren zur Synthese von 1-(4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxyacetyl)-4-substituierten-thiosemicarbaziden anzugeben, das unter Einsatz leicht herstellbarer bzw. handelsüblicher Ausgangsstoffe bei guter Ausbeute durchführbar ist.

Merkmale der Erfindung

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß (4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxy)essigsäurehydrazid (Formel I) mit der äquimolaren Menge eines Isothiocyanates der allgemeinen Formel II, in der R für substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl bzw. Aryl, insbesondere für Ethyl, Benzyl, Phenyl, 2-Methyl-phenyl, 3-Methyl-phenyl, 4-Methylphenyl und 4-Chlor-phenyl steht, in einem polaren organischen Lösungsmittel wie Essigsäure für 4–10 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt wird. In einem Verfahrensschritt entstehen die entsprechenden (4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxyacetyl)-4-substituierten-thiosemicarbazide der allgemeinen Formel III, in der R die gleiche Bedeutung wie in Formel II hat. Die Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel II sind handelsüblichen Produkte; das (4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxy)essigsäurehydrazid kann nach Literaturangaben synthetisiert werden.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

1-(4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxyacetyl)-4-phenyl-thiosemicarbazid

Man gibt zu 0,01 mol (2,6 g) (4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxy)essigsäurehydrazid in 40 ml Essigsäure die äquimolare Menge (1,3 g) Phenylisothiocyanat und erhitzt 4 Stunden unter Rückfluß zum Sieden. Die entstandene klare hellgelbe Lösung wird bis zur Trockne am Rotationsverdampfer eingeeengt, der verbliebene Rückstand mit 20 ml Ether gewaschen und abgesaugt. Nach der Umkristallisation aus Essigsäure erhält man ein feines weißes Pulver.

Ausbeute: 58% der Theorie

Schmelztemperatur: 228–231°C

Beispiel 2

1-(4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxyacetyl)-4-benzyl-thiosemicarbazid

Analog Beispiel 1 mit 0,01 mol (1,5 g) Benzylisothiocyanat. Das in Essigsäure unlösliche Reaktionsprodukt wird aus der heißen Lösung abgesaugt und mit Ether gewaschen.

Ausbeute: 46% der Theorie

Schmelztemperatur: 198–201°C

Beispiel 3

1-(4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxyacetyl)-4-(4-chlor-phenyl)thiosemicarbazid

Analog Beispiel 1 mit 0,01 mol (1,7 g) 4-Chlor-phenylisothiocyanat, Reaktionszeit 10 Stunden.

Ausbeute: 43% der Theorie

Schmelztemperatur: 268–273°C Zers. (aus DMF/H₂O)

Beispiel 4

1-(4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxyacetyl)-4-(4-methyl-phenyl)thiosemicarbazid

Analog Beispiel 1 mit 0,01 mol (1,5 g) 4-Methylphenylisothiocyanat, Reaktionszeit 6 Stunden. Das bereits ausfallende Produkt wird abgesaugt, die Lösung am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt und der verbliebene Rückstand mit Ether gewaschen. Anschließend wird das gesammelte Rohprodukt umkristallisiert.

Ausbeute: 46% der Theorie

Schmelztemperatur: 241–243°C (aus DMF/H₂O)

Beispiel 5

1-(4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxyacetyl)-4-(3-methyl-phenyl)thiosemicarbazid

Analog Beispiel 1 mit 0,01 mol (1,5 g) 3-Methylphenylisothiocyanat.

Ausbeute: 47% der Theorie

Schmelztemperatur: 235–237,5°C (aus DMF/H₂O)

Beispiel 6

1-(4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxyacetyl)-4-(2-methyl-phenyl)thiosemicarbazid

Analog Beispiel 1 mit 0,01 mol (1,5 g) 2-Methylphenylisothiocyanat.

Ausbeute: 54% der Theorie

Schmelztemperatur: 226–230°C (aus DMF/H₂O)

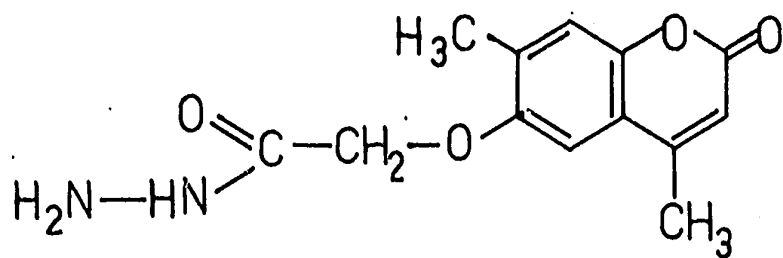
Beispiel 7

1-(4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-chromen-6-yloxyacetyl)-4-ethyl-thiosemicarbazid

Analog Beispiel 1 mit 0,9 g Ethylisothiocyanat, Reaktionszeit 9 Stunden.

Ausbeute: 91% der Theorie

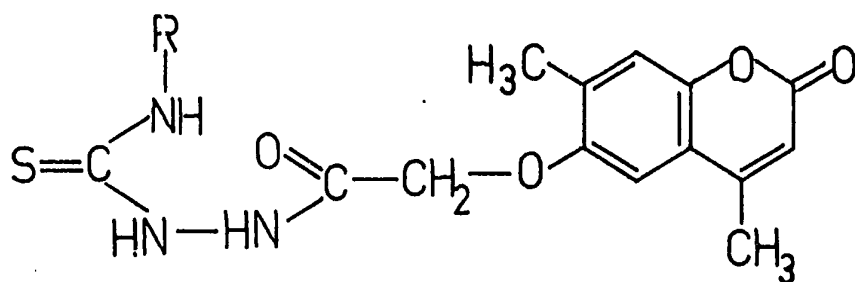
Schmelztemperatur: 242–244°C (aus Dioxan)



I



II



III