Arch. Pharm. (Weinheim) *311*, 503–511 (1978)

Fritz Eiden, Claus Herdeis, Helmut Fenner und Wolfgang Schikorr

Über die Reaktion von Chromon mit 1.3-Dimethylbarbitursäure in basischem Medium[1)]

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München
(Eingegangen am 21. Juni 1977).

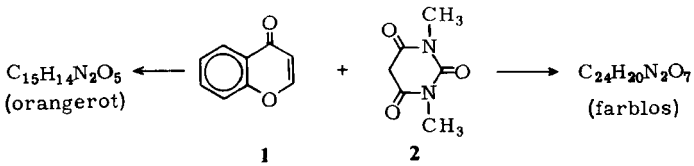
Durch Reaktion von Chromon mit 1.3-Dimethylbarbitursäure in Pyridin/Triäthylamin entstehen unter Ringöffnung die beiden Reaktionsprodukte 3a und 13a, deren Struktur durch Überführen in Chromon-Derivate und mit Hilfe von Spektren aufgeklärt wurde.

Reaction of Chromone with 1,3-Dimethylbarbituric Acid in Basic Medium[1)]

Reaction of chromone with 1,3-dimethylbarbituric acid in pyridine/triethylamine leads to ring cleavage and yields compounds 3a and 13a. The structures of these products were determined by synthesis of chromone derivatives and with the aid of spectroscopic methods.

Wie wir vor einiger Zeit fanden, läßt sich nach dem Erhitzen von Chromon (1) mit 1.3-Dimethylbarbitursäure (2) in Pyridin und Triäthylamin eine kristalline, orangerote Substanz isolieren. Der Summenformel nach hatten sich die Ausgangssubstanzen im Verhältnis 1:1 umgesetzt[2)].

Später fanden wir bei dieser Umsetzung unter gleichen Bedingungen ein anderes Reaktionsprodukt, und zwar eine farblose Substanz, die durch Reaktion von 1 mit 2 im Verhältnis 2:1 entstanden war[3)].



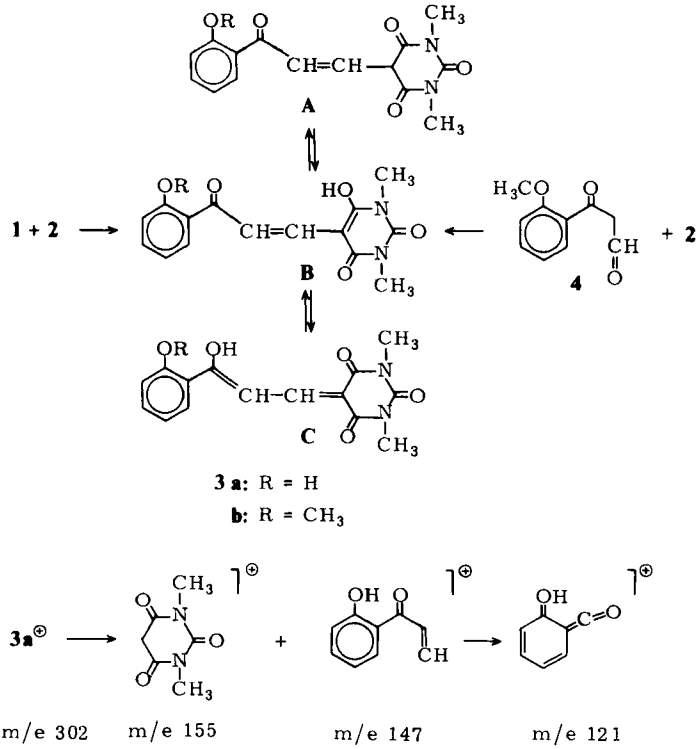
1 72. Mitt. über Untersuchungen an Pyronen und Pyridonen; 71. Mitt.: F. Eiden und W. Hirschmüller, Arch. Pharm. (Weinheim) *311*, 18 (1978).
2 Dissertation *H. Fenner*, Berlin 1967; F. Eiden und H. Fenner, Arch. Pharm. (Weinheim) *302*, 229 (1969).
3 Dissertation *W. Schikorr*, Berlin 1970.

©Verlag Chemie, GmbH, Weinheim 1978

Wir haben nun die Reaktion von **1** mit **2** unter den angegebenen Bedingungen erneut untersucht[4]. Dem DC zufolge enthält das Reaktionsgemisch sowohl die orangerote als auch die farblose Substanz. Durch sorgfältiges Umkristallisieren aus Äthylacetat lassen sich die Verbindungen voneinander trennen.

Orangerote Verbindung

Der Chromonring ist durch das Dimethylbarbitursäure-Anion unter Bildung der Salicyloylvinyl-barbitursäure **3a** geöffnet worden. Diese Annahme wird durch das Massenspektrum bestätigt; neben dem Molekülion (m/e 302) sind Bruchstücke mit den Massenzahlen 155, 147 und 121 (Basispeak) bemerkenswert; ein Übergangssignal bei m/e 71.5 spricht für den Zerfall 302–155→147 (siehe Schema).



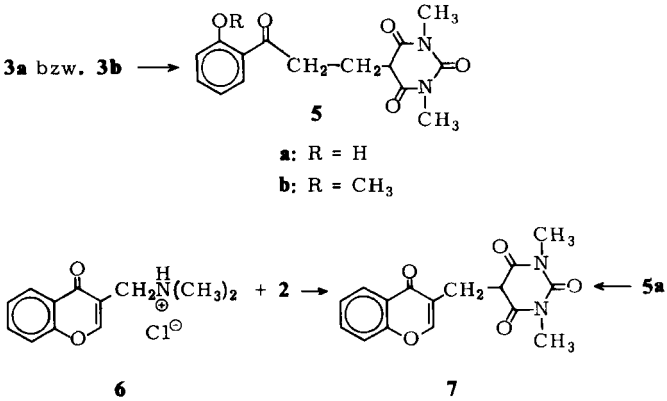
4 Dissertation *C. Herdeis*, München 1975.

Das NMR-Spektrum (DMSO-D_6) der Substanz zeigt je ein Signal bei δ = 3.2 und 3.3 ppm (s/s) für die NCH_3-Gruppen; demnach sollte **3a** als Enol B vorliegen. Im IR-Spektrum (KBr) treten eine schwache OH-Bande (Wasserstoffbrücke) und Carbonylbanden bei 1680 und 1640 cm^{-1} auf. Das UV-Spektrum (CH_3OH) mit einem Maximum bei 420 nm (log ϵ = 4.3) paßt zum konjugierten System **3a**.

Zum Vergleich wurde das Methoxyl-Derivat **3b** aus ω-Formyl-o-methoxyacetophenon (4) und **2** dargestellt. Das NMR-Spektrum (DMSO-D_6) zeigt hier ein Singulett für die 6 NCH_3-Protonen und außerdem ein OH-Signal bei 9.0 ppm, so daß **3b** hier nach C zu formulieren ist. Im UV-Spektrum ist das langwellige Maximum im Vergleich zum Spektrum von **3a** hypsochrom verschoben (λmax = 392 nm, log ϵ = 4.4).

3a und **b** ließen sich katalytisch hydrieren, wobei die farblosen Verbindungen **5a** und **b** entstanden (UV-Spektrum **5a**: λ max 326 nm (log ϵ = 3.5), **5b**: 305 nm (log ϵ = 3.6).

Durch Reaktion von **5a** mit Dimethylformamid-dimethylacetal entstand das gleiche in 3-Stellung substituierte Chromon **7**, das wir durch Umsetzung des Hydrochlorids der Mannichbase **6** mit **2** gewonnen hatten[5].

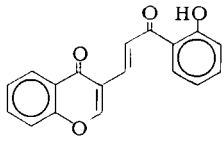


Farblose Substanz

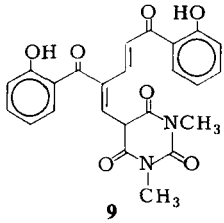
Die Summenformel ließ vermuten, daß **2** sich mit dem aus Chromon in basischem Milieu entstandenem Salicyloylvinyl-chromon **8**[6] umgesetzt hatte. Tatsächlich entstand die farblose Substanz auch bei der Reaktion von **8** mit **2** durch Erhitzen in Pyridin/Triäthylamin, in wesentlich besseren Ausbeuten in Methanol/Dimethoxyäthan/Triäthylamin. Dabei kann, wie bei der Bildung von **3a**, der Chromonring in **8** geöffnet und **9** entstanden sein. Anschließendes Cyclisieren zu **10**, **11** oder **12** ist –

5 F. Eiden und C. Herdeis, Arch. Pharm. (Weinheim) *310*, 573 (1977).
6 A. Schönberg, E. Singer und M.M. Sidky, Chem. Ber. *94*, 660 (1961).

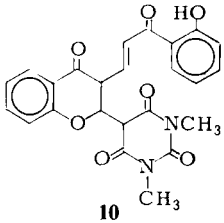
in Analogie zur Bildung von Chromanonen aus Chalkonen – denkbar. **8** kann aber auch durch *Michael*-Addition von **2** das Chromon-Derivat **13a** bilden.



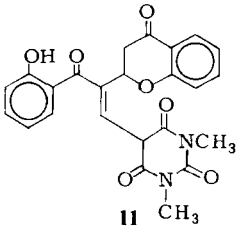
8



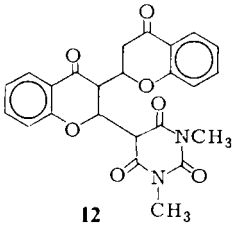
9



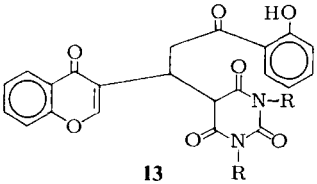
10



11



12



13

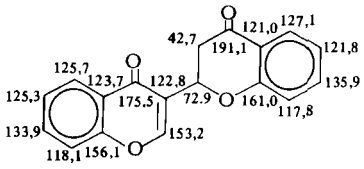
a: R = CH_3

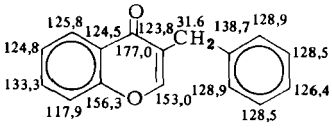
b: R = C_6H_5

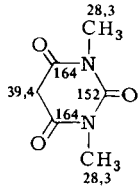
Durch Vergleich des UV-Spektrums der farblosen Verbindung (λ max = 309 nm, log ϵ = 3.9) mit dem Spektrum von **3a** lassen sich die Formeln **9** und **11** ausschließen. Das ^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$) zeigt neben zwei NCH_3-Singuletts (3.16 und 3.30 ppm, Enolisierung des Barbitursäureteils) Signale im Aliphaten- (3.4 bis 4.2 ppm) und Aromaten-/Olefinbereich (6.7 bis 8.5 ppm) im Verhältnis 4:9 oder 3:9. Eine zwischen 6.7 und 7.1 ppm liegende Signalgruppe hat das gleiche Muster wie eine entsprechende Gruppe im 2-Hydroxyacetophenon-Spektrum. Im Massenspektrum treten neben dem Molekülion-Peak bei m/e 448 und dem für Chromone typischen Bruchstück bei m/e 121 Fragmente mit den Massenzahlen 327, 293, 172 und 155 (Dimethylbarbitursäure) auf; eine Entscheidung für eine der Formeln (**10**, **12** oder **13**) konnte so nicht getroffen werden. Ein Vergleich von ^{13}C-NMR-Spektren der farblosen Substanz (siehe Formelschema IV, δ = ppm, $CDCl_3$, TMS = 0) mit den Spektren von **2**, **1** [7], **8**

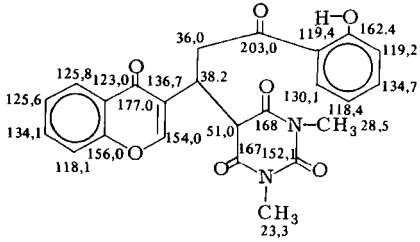
7 C.A. Kingsbury und J.H. Looker, J. Org. Chem. *40*, 1120 (1975).

und dessen Ringschlußprodukt[8] sowie von Chromanon[9], 3-Benzylchromon[10], 2-Cyclohexenon[11], 3-Methyl-2-cyclohexenon[11] und 2-Hydroxyacetophenon[11] spricht für die Formel **13a** (siehe Schema).



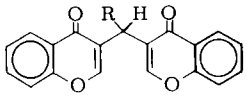


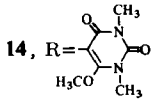




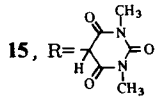
Aufgrund dieser Ergebnisse haben wir die farblose Substanz mit Dimethylformamidacetal umgesetzt und nach sc-Trennung eine Substanz erhalten, deren Analysen- und Spektrendaten zur Formel **14**, also einem Bis-chromonylmethan-Derivat mit einer Enoläthergruppe im Barbitursäureteil, passen. Durch Erwärmen mit verdünnter Säure ließ sich der Enoläther spalten und **15** isolieren.

8 Darstellung A. Schönberg und E. Singer, Chem. Ber. *96*, 1529 (1963).
9 M.S. Chanham und I.W.J. Hill, Can. J. Chem. *53*, 2880 (1975).
10 Darstellung F. Eiden und W. Luft, Arch. Pharm. (Weinheim) *306*, 634 (1973).
11 E. Breitmaier und W. Voelter, ^{13}C NMR Spectroscopy, S. 155, 157, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1974.





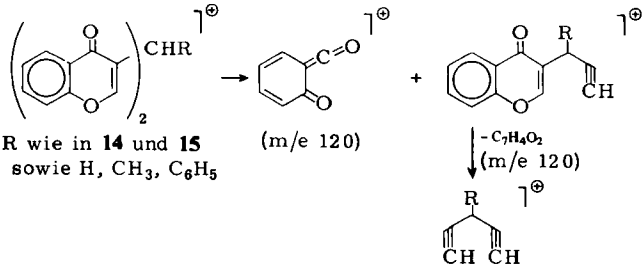
14, R=



15, R=

Das ^{1}H-NMR-Spektrum von **14** ($CDCl_3$) zeigt drei Singuletts (3.23, 3.41, 4.2 ppm) für die NCH_3 und OCH_3-Gruppen, ein geringfügig aufgespaltenes Signal für das Bischromonylmethan-H (5.92 ppm) und zwei Signalgruppen für die aromatischen und olefinischen Protonen im Intensitäts-Verhältnis 6:4 (zwischen 7.2 und 8.3 ppm, Chromon 6,7,8-H/2,5-H). Im Spektrum von **15** ($CDCl_3$) werden die NCH_3-Gruppen durch ein Singulett (3.3 ppm, verbreitert) wiedergegeben, die zentrale CH-CH-Gruppe durch zwei Dubletts bei 4.68 und 5.1 ppm (J = 3 Hz) und die aromatischen und olefinischen Protonen durch Signalgruppen im Verhältnis 6:4.

Die Massenspektren von **14** und **15** zeigen – abgesehen vom Abbau der Barbitursäurereste[12)] Aufspaltungsmuster, die mit denen der Spektren von Bis-chromonylmethan-Derivaten (R = H, CH_3, C_6H_5)[13)] gut übereinstimmen (siehe Schema).



Bei der Umsetzung von **8** mit 1.3-Diphenylbarbitursäure entstand **13b**.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Untersuchungen, Frl. *B. Meier* für ihre engagierte und geschickte Mitarbeit beim Experimentieren. Für die Aufnahme der ^{13}C-Spektren danken wir Herrn Dr. *J. Sonnenbichler*, Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried bei München und Herrn Dr. *Formaceck*, Fa. Brucker, Karlsruhe.

Experimenteller Teil

Die PFT-^{13}C-NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern HFX 90 bzw. WP 80 Bruker bei 22.6 bzw. 20.1 MHz aufgenommen.

12 Über Massenspektren von Barbitursäure-Derivaten: H.F. Grützmacher und W. Arnold, Tetrahedron Lett. *1966*, 1365.

13 Darstellung F. Eiden und W. Luft, Arch. Pharm. (Weinheim) *307*, 257 (1974).

5-(2-Salicyloyl-1-vinyl)-1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-perhydro-pyrimidin (**3a**)

4.83 g **1** und 4.68 g **2** wurden in 30 ml absol. Pyridin und 35 ml absol. Methanol gelöst. Nach Zufügen von 3 ml Triäthylamin wurde 5 h rückfließend erhitzt, wobei sich die Lösung rot färbte. Dann wurde i. Vak. eingedampft und der ölige rote Rückstand nach dreimaligem Extrahieren mit je 30 ml Äther in wenig Äthanol gelöst. Es wurde mit Eis versetzt und mit 6 N HCl angesäuert. Der Niederschlag wurde mit 3 N HCl gewaschen, getrocknet und aus Äthylacetat umkristallisiert. Orangerote Nadeln; Schmp. 149°[14], Ausb. 1.6 g (17 % d.Th.).

$C_{15}H_{14}N_2O_5$ Ber.: C 59.61 H 4.63 N 9.26, Mol.-Masse 302.3; Gef.: C 59,45 H 4.72 N 9.63, Mol.-Masse 302 (ms).

5-[1-(3-Chromonyl)-2-salicyloyläthyl]-1,3-dimethyl-2,4,6-trioxoperhydro-pyrimidin (**13a**)

A) Die beim Umkristallisieren von **3a** erhaltene Mutterlauge ließ man an der Luft eindunsten, der Rückstand wurde mehrmals aus Äthylacetat umkristallisiert. Farblose Kristalle; Schmp. 170°, Ausb. 500 mg (8 % d.Th.).

B) Die gleiche Substanz entstand aus äquimolaren Mengen **8** und **2** – Bedingungen wie unter **3a** beschrieben – in 27 % Ausbeute.

C) 1.8 g **8** und 1.1 g **2** wurden in einer heißen Mischung von 60 ml Methanol und 40 ml Dimethoxyäthan durch Erhitzen gelöst. Nach Zusatz von 1.2 g Triäthylamin wurde 2.5 h bei 80° Badtemp. gerührt, i. Vak. eingedampft, in Äthanol/Wasser (3:1) gelöst und unter Rühren mit 200 ml 3 N H_2SO_4 versetzt. Dann wurde dreimal mit je 25 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt und die org. Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingeengt. Rotes Öl, das unter Kühlung nach Zusatz von Äthylacetat kristallisierte. Ausb. 2.1 g (77 % d.Th.).

$C_{24}H_{20}N_2O_7$ Ber.: C 64.29 H 4.46 N 6.23, Mol.-Masse 448.4; Gef.: C 64.13 H 4.47 N 6.21, Mol.-Masse 448 (ms).

5-[1-(3-Chromonyl)-2-salicyloyläthyl]-1,3-diphenyl-2,4,6-trioxoperhydro-pyrimidin (**13b**)

Aus je 10 mmol **8** und 1.3-Diphenylbarbitursäure wie unter **3a** bzw. **13a** (B) beschrieben. Farblose Kristalle aus Butanol. Schmp. 234°. Ausb. 48 % d.Th.

$C_{34}H_{24}N_2O_7$ Ber.: C 71.35 H 4.23 N 4.89, Mol.-Masse 572.6; Gef.: C 71,02 H 4.41 N 4.76, Mol.-Masse 563 (osmometr. in $CHCl_3$).

ω-Formyl-o-methoxyacetophenon (**4**)

Zu einer Suspension von 54 g Natriummethanolat in 500 ml absol. Äther wurde unter Rühren tropfenweise eine Lösung von 75 g o-Methoxyacetophenon und 29 g Ameisensäureäthylester in 100 ml absol. Äther zugesetzt. Nach 2 h wurde die gelbe Suspension filtriert, der Rückstand mit Äther gewaschen, in Wasser gelöst und dreimal mit je 30 ml Äther extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit 3 N HCl angesäuert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung wurde mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Ölige Flüssigkeit; $Sdp._{17}$ 124–126°, Ausb. 56 g (63 % d.Th.).

$C_{10}H_{10}O_3$ Ber.: C 67.40 H 5.56, Mol.-Masse 178.2; Gef.: C 67.36 H 5.61, Mol.-Masse 178 (ms).

---

14 Bei dem früher [2] angegebenen Schmelzpunkt lag vermutlich eine Mischung von **3a** und **13a** vor.

5-(o-Methoxy-2-benzoyl-1-vinyl)-1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-perhydropyrimidin (**3b**)

5.3 g **4** und 4.7 g **2** wurden in 150 ml Benzol mit 2.5 g stark basischem Ionenaustauscher (E. Merck) 5 h am Wasserabscheider erhitzt. Dann wurde heiß filtriert und gekühlt. Der Niederschlag wurde aus Äthylacetat umkristallisiert. Orangerote Nadeln; Schmp. 208–209°. Ausb. 1.8 g (19 % d.Th.).

$C_{16}H_{16}N_2O_5$ Ber.: C 60.76 H 5.10 N 8.86, Mol.-Masse 316.3; Gef.: C 60.71 H 5.14 N 8.86, Mol.-Masse 316 (ms).

1-Salicyloyl-2-(1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-perhydro-5-pyrimidinyl)-äthan (**5a**)

604 mg **3a** wurden in 100 ml absol. Dioxan bei 40° mit 0.2 g Pd/C (10 %) mit Wasserstoff bis zur Entfärbung der Lösung geschüttelt (etwa 20 h). Dann wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle; Schmp. 104°. Ausb. 560 mg (92 % d.Th.).

$C_{15}H_{16}N_2O_5$ Ber.: C 59.21 H 5.30 N 9.21, Mol.-Masse 304.3; Gef.: C 59.18 H 5.23 N 9.27, Mol.-Masse 304 (ms).

1-(o-Methoxybenzoyl)-2-(1.3-dimethyl-2,4,6-trioxo-perhydro-5-pyrimidinyl)-äthan (**5b**)

Aus 632 mg **3b** wie unter **5a** beschrieben. Farblose Kristalle; Schmp. 128°. Ausb. 580 mg (91 % d.Th.).

$C_{16}H_{18}N_2O_5$ Ber.: C 60.38 H 5.70 N 8.80, Mol.-Masse 318.3; Gef.: C 59.81 H 5.68 N 8.79, Mol.-Masse 318 (ms).

5-(3-Chromonyl-methyl)-1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-perhydro-5-pyrimidin (**7**)

604 mg **5a** wurden mit 270 mg Dimethylformamid-dimethylacetal unter Rühren 30 min auf 110°, dann 30 min auf 140° erhitzt. Dann wurde gekühlt und mit einigen Tropfen Methanol versetzt. Farblose Kristalle (Methanol); Schmp. 152°, Ausb. 280 mg (45 % d.Th.).

$C_{16}H_{14}N_2O_5$ Ber.: C 61.14 H 4.49 N 8.91, Mol.-Masse 314.3; Gef.: C 61.12 H 4.52 N 8.98, Mol.-Masse 314 (ms).

Bis-(3-chromonyl)-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-4-methoxy-perhydro-5-pyrimidinyl-methan (**14**)

Zu einer Lösung von 1.3 g **13a** in 20 ml absol. Toluol wurden 0.7 g Dimethylformamid-dimethylacetal in 5 ml absol. Toluol gegeben. Unter Rühren wurde 1 h auf 120° (Badtemp.) erhitzt (Trockenrohr), i. Vak. eingedampft und das zurückbleibende rote Öl 15 min mit 10 ml 25proz. H_2SO_4 bei 80° Badtemp. gerührt. Es wurde dreimal mit je 20 ml Chloroform ausgeschüttelt, der Extrakt mit Wasser gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Einengen i. Vak. entstand eine rote Schmiere, die sc gereinigt wurde (Kieselgel Woelm, Akt. III, Benzol/Aceton 9+1, Säule 30 x 2.5 cm). Die 1. Fraktion enthielt **8**, die 2. Fraktion wurde eingeengt und mit Äthylacetat/Äther zur Kristallisation gebracht. Die farblose Substanz wurde sc gereinigt (Kieselgel Woelm, Akt. III, Äthylacetat, Säule 10 x 1 cm). Farblose Kristalle; Schmp. 242° (Äthanol). Ausb. 110 mg (8 % d.Th.).

$C_{26}H_{20}N_2O_7$ Ber.: C 66.10 H 4.27 N 5.93, Mol.-Masse 472.4; Gef.: C 66.05 H 4.38 N 5.97, Mol.-Masse 472 (ms). M.S.: 472 (72), 457 (100), 439 (53), 343 (53), 337 (54), 303 (45), 280 (48), 183 (39).

Bis-(3-chromonyl)-(1,3-dimethyl-2,4,5-trioxo-perhydro-5-pyrimidinyl)-methan (**15**)

100 mg **14** wurden in 5 ml Dioxan gelöst und mit 3 ml 25proz. H_2SO_4 bei 80° Badtemp. 30 min erwärmt. Nach Zugabe von 30 ml Wasser wurde dann dreimal mit je 50 ml Chloro-

form ausgeschüttelt. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Farblose Kristalle; Schmp. 198° (Äthanol). Ausb. 79 mg (74 % d.Th.).

$C_{25}H_{18}N_2O_7$ Ber.: C 65.49 H 3.96 N 6.11, Mol.-Masse 458.4; Gef.: C 65.57 H 4.18 N 6.25, Mol.-Masse 458 (ms). M.S.: 458 (81), 440 (98), 344 (75), 316 (74), 303 (100), 183 (100), 63 (83).

Anschrift: Prof. Dr. F. Eiden, Sophienstraße 10, 8000 München 2. [Ph 874]

Arch. Pharm. (Weinheim) *311*, 511–515 (1978)

Gerhard Rücker und Hans-W. Hembeck*

Bildung von Hydrindan-Derivaten durch Umlagerung des Nardofurans

Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
(Eingegangen am 21. Juni 1977)

Durch Einwirkung von $POCl_3$ in Pyridin lagert sich das Sesquiterpenoid Nardofuran (1) mit dem Dimethyl-isopropyl-decalingerüst des „Nardosinans" zu 2 und 3 mit einem Hydrindan-Gerüst (6) um. Die Struktur des erhaltenen Halbacetals 2 und des Chlorderivates 3 wird aus spektroskopischen und chemischen Untersuchungen abgeleitet.

Formation of Hydrindane Derivatives by Rearrangement of Nardofurane

The sesquiterpenoid nardofurane (1), which posesses the dimethyl(isopropyl)decaline skeleton of "nardosinane", rearranges to 2 and 3 having the hydrindane skeleton (6) on treatment with $POCl_3$ in pyridine. The structures of the semiacetal 2 and the chloro derivative 3 were elucidated by spectroscopic and chemical methods.

Für die Biosynthese von Sesquiterpenen mit dem Grundgerüst des Hydrindans wird die Ringverengung eines Decalin-Systems in Betracht gezogen[1]. Bisher wurden solche

* Auszug aus der Dissertation *H.-W. Hembeck*, Münster 1975.

1 V. Herout in T.W. Goodwin (Herausg.), Aspects of Terpenoid Chemistry and Biochemistry, Academic Press, London 1971.

©Verlag Chemie, GmbH, Weinheim 1978