

Fritz Eiden und Holger Haverland

Untersuchungen an γ -Pyronen, XIV¹⁾

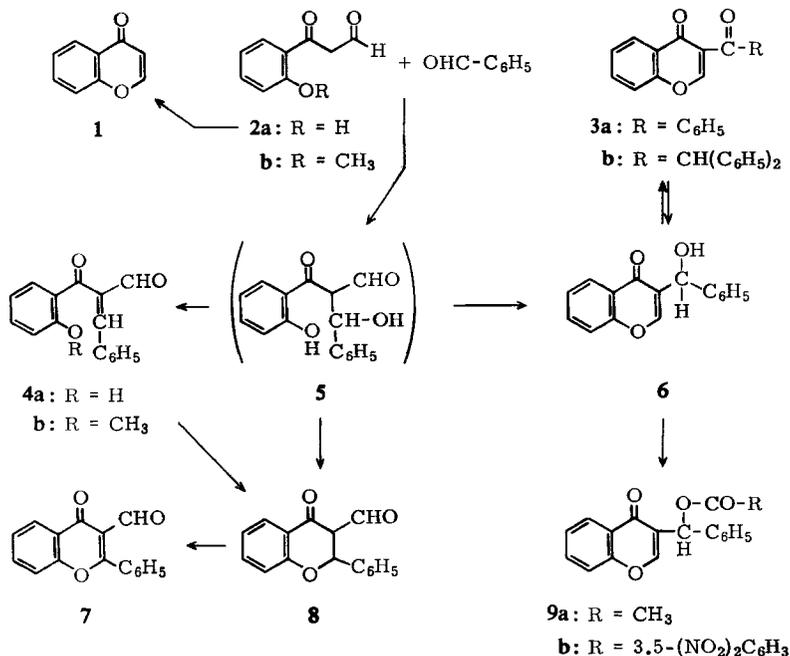
Über die Reaktion von *o*-Hydroxy- ω -formyl-acetophenon mit Aldehyden

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin

(Eingegangen am 24. Februar 1967)

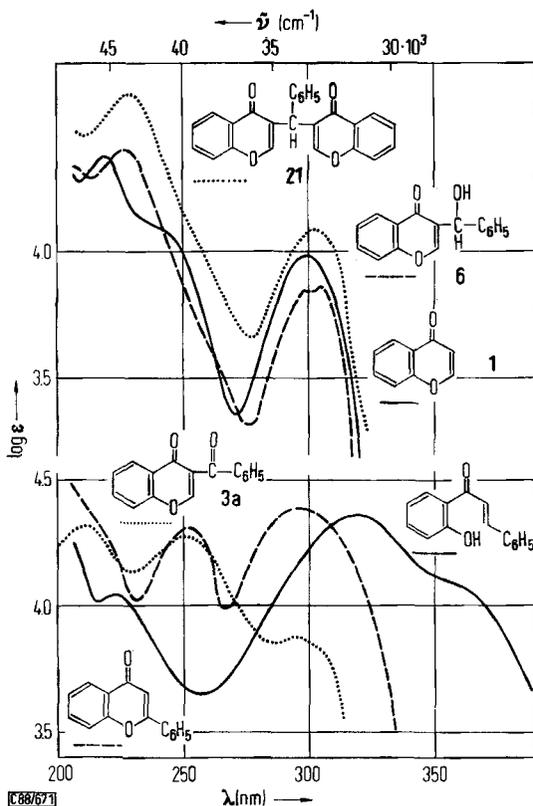
o-Hydroxy- ω -formyl-acetophenon (**2a**) reagiert mit Aldehyden zu aryl- bzw. alkyl-substituierten Chromonyl-(3)-carbinolen (**6**, **11–14**) oder Bis-chromonyl-methan-Derivaten (**20**, **21**). Verbindungen des Typs **6** bzw. **14** können zu 3-Acyl-chromonen (**3a**, **b**) oxydiert werden.

Während wir nach der Umsetzung von *o*-Hydroxy- ω -formyl-acetophenon (**2a**) mit Benzaldehyd in 10-proz. wäbr. Kalilauge nur unsubstituiertes Chromon (**1**) isolieren konnten, erhielten wir bei mehrstündigem Rühren der Reaktionspartner in etwa 0,5-proz. Kalilauge eine farblose, kristalline Substanz mit der Summenformel $C_{16}H_{12}O_3$.



¹⁾ XIII. Mittell.: F. Eiden und I. Kochs, *Planta med.* [Stuttgart] **15**, 81 (1967); XII. Mittell.: F. Eiden und A. Engelhardt, *Arch. Pharmaz.* **300**, 211 (1967); XI. Mittell.: F. Eiden und H. Haverland, *Naturwissenschaften* **52**, 513 (1965).

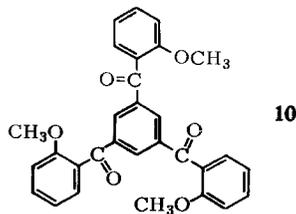
Danach hatte sich **2a** mit dem Aldehyd über das Additionsprodukt **5** unter Wasserabspaltung zu **6**, **4a** oder **8** umgesetzt. Die Bildung des Chalkons **4a** ist weniger wahrscheinlich, da **4a** farbig sein sollte, die isolierte Verbindung (**6**) jedoch ein UV-Spektrum zeigt, das sich von dem des *o*-Hydroxy- ω -benzyliden-acetophenons erheblich unterscheidet (Abbild.). Auch sollte **4a** eine Eisenchlorid-Reaktion geben, was bei der isolierten Substanz nicht der Fall war.



UV-Spektren von Chromon (**1**) (—), den Chromon-Derivaten **6** (---) und **21** (.....) sowie von *o*-Hydroxy- ω -benzyliden-acetophenon (—), Flavon (---) und 3-Benzoylchromon (**3a**) (.....)

Der Versuch, zum optischen Vergleich **4b** durch Kondensation von **2b** mit Benzaldehyd darzustellen, mißlang. Wir erhielten das aus drei Äquivalenten des Acetophenon-Derivates **2b** gebildete Triketon **10**²⁾.

²⁾ Analoge Kondensationen sind schon lange bekannt, z. B. die Bildung von 1.3.5-Triacetylbenzol aus Acetessigaldehyd, *L. Claisen* und *N. Strylos*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **21**, 1144 (1888); s. auch *W. Franke* und *R. Kraft*, *Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie*, Bd. II, S. 10, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1960.



Das IR-Spektrum der aus **2a** und Benzaldehyd dargestellten Verbindung zeigt eine für 4-Pyrone charakteristische Carbonylabsorption bei 1650³⁾ und eine Hydroxyl-Bande bei 3440/cm. Im UV-Spektrum fehlt die bei Flavanonen und Flavonen auftretende Bande bei 250 nm⁴⁾, der Kurvenverlauf ist dem des unsubstituierten Chromons sehr ähnlich (Abbild.). Diese Ergebnisse sprechen für eine Formulierung nach **6** und gegen die Flavanonformel **8**.

6 ließ sich mit Acetanhydrid/Natriumacetat zu **9a** acetylieren, mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid/Pyridin entstand der Benzoessäureester **9b**. Die IR-Spektren der Ester **9a** und **b** zeigen neben der Pyroncarbonyl-Absorption die zu erwartenden Ester-Carbonylbanden bei 1750 bzw. 1740/cm; die UV-Maxima bleiben unverändert.

Durch Reaktion von **6** mit Natriumdichromat/Schwefelsäure entstand ein Oxydationsprodukt, das im IR-Spektrum außer der Pyron-Carbonylbande (1650/cm) ein Absorptionsmaximum bei 1670/cm zeigt, das wohl eher einem ungesättigten Keton (**3a**) als einem Formylflavon (**7**) zugeordnet werden kann. Mit Hilfe des UV-Spektrums, das mit seinen Maxima bei 295 und 250 nm dem Flavon-Spektrum ähnelt (wenn auch durch geringere Intensität des Hauptmaximums unterschieden, Abbild.), kann eine Entscheidung für **3a** oder **7** nicht getroffen werden. Im NMR-Spektrum findet man ein Singulett bei $\delta = 8.3$ ppm (1)⁵⁾ für das Proton an C-2, ein Dublett bei $\delta = 8.2$ ppm (1) für das C-5-Proton⁶⁾ sowie ein Multiplett bei $\delta = 7.5$ ppm (8) für die aromatischen Protonen. Im Aldehyd-Protonen-Bereich um 10 ppm fehlt ein Signal. Somit läßt sich ein durch Dehydrierung von **8** gebildetes Formylflavon **7** mit Sicherheit ausschließen, und es bleibt eine Formulierung als 3-Benzoyl-chromon (**3a**).

3a ließ sich mit Palladium/Kohle als Katalysator zum Carbinol-Derivat **6** hydrieren.

Auch aliphatisch substituierte Chromonyl-carbinole lassen sich ohne Schwierigkeiten in 3-Acyl-chromone umwandeln: wir haben das durch Oxydation von **14** zu **3b** gezeigt.

Mit 0.5-proz. Kalilauge bei Raumtemperatur gelang es, aus **2a** und 2-Chlor- bzw. 2-Nitro-benzaldehyd sowie Dichlor- bzw. Diphenylacetaldehyd die Chromonyl-carbinole **11–14** und anschließend die Ester **15–18** darzustellen.

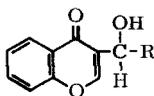
Mit Zimtaldehyd und **2a** erhielten wir, wiederum mit Hilfe von 0.5-proz. Kalilauge, eine hochschmelzende, farblose Substanz. Die Elementaranalysen passen gut zur Formel **20**, ebenso die IR- und UV-Spektren (Pyron-Carbonylbande bei 1645/cm,

³⁾ H. L. Hergert und E. F. Kurth, J. Amer. chem. Soc. **75**, 1622 (1953); J. H. Looker und W. W. Hanneman, J. org. Chemistry **27**, 381 (1962).

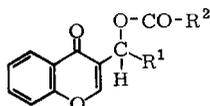
⁴⁾ L. Jurd in T. A. Geissman, The Chemistry of Flavanoid Compounds, S. 107, Pergamon Press, New York 1962.

⁵⁾ In Klammern die elektronisch integrierten Protonenzahlen.

⁶⁾ Vgl. NMR-Spektren von Chromonen und ähnlichen Verbindungen: A. Schönberg, K. Praefcke und J. Kohitz, Chem. Ber. **99**, 3076 (1966) sowie dort angegebene Literatur.

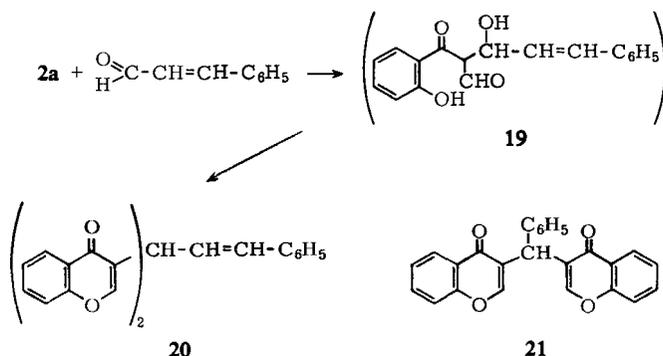


	R	UV λ_{\max} [nm]	IR OH/C=O [cm ⁻¹]
11	C ₆ H ₄ -Cl-(2)	306	3360/1640
12	C ₆ H ₄ -NO ₂ -(2)	306	3530/1640
13	CHCl ₂	304	3420/1640
14	CH(C ₆ H ₅) ₂	305	3420/1650



	R ¹	R ²	UV λ_{\max} [nm]	IR C=O [cm ⁻¹]
15	C ₆ H ₄ -Cl-(2)	CH ₃	305	1750, 1650
16	C ₆ H ₄ -NO ₂ -(2)	CH ₃	305	1750, 1650
17	C ₆ H ₄ -Cl-(2)	C ₆ H ₃ (NO ₂) ₂ -(3,5)	305	1740, 1650
18	C ₆ H ₄ -NO ₂ -(2)	C ₆ H ₃ (NO ₂) ₂ -(3,5)	305	1750, 1650

keine OH-Bande; Chromon-Absorptionskurve, λ_{\max} 297 nm). Der Schwerlöslichkeit wegen war eine Molekulargewichtsbestimmung nach üblichen Methoden nicht möglich, das Massenspektrum jedoch (Molekular-Ion 406 ME) zeigt, daß sich das Additionsprodukt **19** mit **2a** zum Bis-chromonyl-methan-Derivat **20** umgesetzt hat.



Mit Benzaldehyd und **2a** gelingt in vergleichbarer Weise eine Umsetzung in Pyridin. Auch hier stimmen Analysen, IR-, UV-Spektren (CO-Bande bei 1645/cm, λ_{\max} 305 nm, Abbild.) sowie das Massenspektrum (Molekular-Ion 380 ME) der hochschmelzenden, schwerlöslichen Substanz gut mit der Formel **21** überein.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* sind wir für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeiten sehr dankbar; der Firma *Schering AG*, Berlin, insbesondere den Herren Dr. *W. Neudert* und Dr. *G. Schulz*, danken wir herzlich für die Aufnahme der NMR- und Massenspektren.

Beschreibung der Versuche

Schmelzpunktbestimmung: Opfer-Schaum- und Linström-Geräte (nicht korr.); UV-Spektren: Spektralphotometer M4QII (Zeiss), Lösungsmittel Methanol; IR-Spektren: Photometer 421 und 237 (Perkin-Elmer), als KBr-Preßlinge; NMR-Spektren: Varian A 60, Lösungsmittel Deuteriochloroform, TMS als innerer Standard; Massenspektren CH-4 (Atlas); Elementaranalysen: Analysenabteilung Pharmaz. Inst. der Freien Universität Berlin und Fa. I. Beetz, Kronach/Ofr., Molekulargewichtsbestimmungen: Dampfdruck-Osmometer Mechrolab und Knauer.

o-Hydroxy-*o*-formyl-acetophenon (**2a**): Darstellung nach der von Schönberg⁷⁾ beschriebenen, von uns wie folgt abgeänderten Methode: Kaliummethylat aus 7.8 g Kalium, bei 160°/12 Torr getrocknet, wurde in 200 ccm Äther suspendiert und mit einer Lösung von 14.0 g *o*-Hydroxy-acetophenon sowie 7.0 g Ameisensäure-äthylester in 100 ccm Äther versetzt. Nach 6stdg. Rühren wurde 1 Tag stehengelassen, dann das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in 5-proz. Schwefelsäure gegeben. Nach mehrstdg. Stehenlassen bei -5° wurde das sich zunächst abscheidende Öl kristallin. Schmp. 105° (Toluol) (Lit.⁷⁾: 105°).

Chromonyl-(3)-carbinole **6** und **11**–**14**: Die Lösung von 0.1 Mol Aldehyd in 5.0 ccm Methanol wurde zu einer Lösung von 0.1 g Natriumhydroxid in 6.0 ccm Wasser und 8.0 ccm Methanol gegeben. Dazu wurde unter Rühren langsam eine Lösung von 1.6 g **2a** in 10 ccm Methanol getropft. Es wurde insgesamt 6 Stdn. gerührt, dann über Nacht stehengelassen, das ausgefallene Produkt abgesaugt und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert (Tab. 1).

Tab. 1. Eigenschaften, Ausbeuten und Analysen der dargestellten Chromon-Derivate **6** und **11**–**14**

-chromon	Eigenschaften Ausb.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			
			C	H	Cl	N
3-[α -Hydroxybenzyl]- (6)	farbl. Kristalle, Schmp. 120° (Toluol), 60%	C ₁₆ H ₁₂ O ₃ (252.3) (Gef. 243*)	Ber. 76.18 Gef. 75.85	4.79 4.67		
3-[2-Chlor- α -hydroxybenzyl]- (11)	farbl. Kristalle, Schmp. 159° (Äthanol), 75%	C ₁₆ H ₁₁ ClO ₃ (286.7) (Gef. 279*)	Ber. 67.02 Gef. 66.93	3.87 3.91	12.37 11.98	
3-[2-Nitro- α -hydroxybenzyl]- (12)	farbl. Kristalle, Schmp. 168° (verd. Methanol), 75%	C ₁₆ H ₁₁ NO ₅ (297.3) (Gef. 295*)	Ber. 64.65 Gef. 64.57	3.73 3.65		4.71 5.02
3-[2.2-Dichlor-1-hydroxy-äthyl]- (13)	farbl. Kristalle, Schmp. 98° (Ligroin), 30%	C ₁₁ H ₈ Cl ₂ O ₃ (295.1) (Gef. 257*)	Ber. 50.99 Gef. 51.15	3.11 3.36	27.37 27.04	
3-[1-Hydroxy-2.2-diphenyl-äthyl]- (14)	farbl. Kristalle, Schmp. 172° (Isopropylalkohol), 55%	C ₂₃ H ₁₈ O ₃ (342.4)	Ber. 80.68 Gef. 80.51	5.30 5.49		

*) In Aceton.

3-[α -Hydroxybenzyl]-chromon (**6**) durch Hydrieren von 3-Benzoyl-chromon (**3a**): In einer Lösung von 0.01 Mol **3a** in 50 ccm Eisessig wurden 200 mg Palladium/Kohle (10-proz.) suspendiert. Man schüttelte so lange mit Wasserstoff, bis ein Äquiv. Wasserstoff verbraucht war. Nach Abtrennen des Katalysators und Verdampfen des Lösungsmittels hinterblieb ein Öl, das nach Zusatz von wenig Äther kristallisierte.

⁷⁾ A. Schönberg und A. Sina, J. Amer. chem. Soc. **72**, 3396 (1950).

Acylierung von 6, 11 und 12

a) *Acetyl-Derivate*: Jeweils 1.0 Substanz wurde 2 Stdn. in 5 ccm *Acetanhydrid* unter Zusatz von 0.5 g wasserfeiem *Natriumacetat* in siedendem Wasser erwärmt. Im Wasserstrahlvak. wurde überschüss. *Acetanhydrid* abdestilliert, dann der Rückstand mit Wasser versetzt. Das ausfallende *Acetyl-Derivat* wurde aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert (Tab. 2).

Tab. 2. Dargestellte Acetyl-Derivate 9a, 15 und 16

-chromon	Eigenschaften	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			
			C	H	Cl	N
3-[α -Acetoxybenzyl]- (9a)	farbl. Kristalle, Schmp. 98° (Ligroin)	C ₁₈ H ₁₄ O ₄ (294.3)	Ber. 73.46 Gef. 73.37	4.80 5.07		
3-[2-Chlor- α -acetoxybenzyl]- (15)	farbl. Kristalle, Schmp. 150° (Äthanol)	C ₁₈ H ₁₃ ClO ₄ (328.7)	Ber. 65.76 Gef. 65.94	3.99 4.05	10.79 10.46	
3-[2-Nitro- α -acetoxybenzyl]- (16)	farbl. Kristalle, Schmp. 179° (Toluol)	C ₁₈ H ₁₃ NO ₆ (339.3)	Ber. 63.72 Gef. 63.86	3.86 3.94		4.13 4.30

b) *3.5-Dinitro-benzoyl-Derivate*: Äquimolare Mengen *Carbinol* und *3.5-Dinitro-benzoylchlorid* wurden in *Pyridin* auf dem Wasserbad $\frac{1}{2}$ Stde. erhitzt und dann über Nacht stengelassen. Anschließend gab man in mit Eis versetzte 10-proz. Salzsäure, löste die schmierigen Abscheidungsprodukte in *Methylenchlorid* und wusch mehrmals mit 5-proz. Salzsäure. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Zusatz von Äther zum Kristallisieren gebracht und aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert (Tab. 3).

Tab. 3. Dargestellte 3.5-Dinitro-benzoyl-Derivate 9b, 17 und 18

-chromon	Eigenschaften	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			
			C	H	Cl	N
3-[α -(3.5-dinitrobenzoyloxy)benzyl]- (9b)	farbl. Kristalle, Schmp. 191° (Toluol)	C ₂₃ H ₁₄ N ₂ O ₈ (446.4)	Ber. 61.89 Gef. 61.59	3.16 2.95		6.28 5.93
3-[2-Chlor- α -(3.5-dinitrobenzoyloxy)benzyl]- (17)	farbl. Kristalle, Schmp. 182° (Eisessig)	C ₂₃ H ₁₃ ClN ₂ O ₈ (480.8)	Ber. 57.45 Gef. 57.74	2.73 3.05	5.83 5.21	7.37 7.03
3-[2-Nitro- α -(3.5-dinitrobenzoyloxy)benzyl]- (18)	farbl. Kristalle, Schmp. 198° (Eisessig)	C ₂₃ H ₁₃ N ₃ O ₁₀ (491.3)	Ber. 56.22 Gef. 56.40	2.67 2.88		8.55 8.54

3-Benzoyl-chromon (3a): Zu einer Lösung von 0.01 Mol 6 in 20 ccm Eisessig wurde unter Rühren langsam eine Lösung von 1.0 g *Natriumdichromat* in 5 ccm Wasser und 0.75 ccm konz. *Schwefelsäure* getropft. Nach halbstdg. Stehenlassen wurde das Gemisch unter Rühren in 300 ccm Wasser gegossen, der Niederschlag abgesaugt und aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 130°; Ausb. 45%.

C₁₆H₁₀O₃ (250.3) Ber. C 76.79 H 4.03
Gef. C 76.89 H 3.96 Mol.-Gew. 250 (Aceton)

3-Diphenylacetyl-chromon (3b): Darstellung, wie für 3a beschrieben, durch Oxydation von 14 mit *Natriumdichromat*-Lösung. Farblose Kristalle, Schmp. 176° (Toluol); Ausb. 75%.

C₂₃H₁₆O₃ (340.3) Ber. C 81.16 H 4.74 Gef. C 81.39 H 4.71

Styryl-bis-[chromonyl-(3)]-methan (20): 0.02 Mol **2a** und 0.01 Mol *Zimtaldehyd* wurden, wie bei der Darstellung der Chromonyl-carbinole angegeben, umgesetzt. Man ließ über Nacht stehen, schüttelte dann mit Methylenchlorid aus und engte zunächst bei 14, darauf bei 0.1 Torr ein. Der Rückstand wurde durch Zugabe von Äther zur Kristallisation gebracht. Aus Toluol farblose Kristalle, Schmp. 218°; Ausb. 20%.

$C_{27}H_{18}O_4$ (406.6) Ber. C 79.79 H 4.46

Gef. C 80.06 H 4.76 Mol.-Gew. 406 (massenspektroskop.)

ω' -Bis-[chromonyl-(3)]-toluol (21): 0.02 g **2a** und 0.01 g *Benzaldehyd* wurden in 50 ccm *Pyridin* gelöst und über Nacht stehengelassen. Nach anschließendem 5stdg. Erhitzen auf dem Wasserbad wurde das Pyridin i. Wasserstrahlvak. abdestilliert. Aus Isoamyläther farblose Kristalle, Schmp. 248°; Ausb. 60%.

$C_{25}H_{16}O_4$ (380.4) Ber. C 78.94 H 4.24

Gef. C 78.65 H 4.22 Mol.-Gew. 380 (massenspektroskop.)

Tris-1.3.5-[2-methoxy-benzoyl]-benzol (10): Aus **2b** und *Natriumhydroxid* nach der bei den Chromonyl-carbinolen angegebenen Darstellungsmethode. Nach Ausschütteln des Reaktionsgemisches mit Methylenchlorid und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde aus Äthanol umkristallisiert, farblose Kristalle, Schmp. 154°; Ausb. 75%.

$C_{30}H_{24}O_6$ (480.5) Ber. C 74.99 H 5.03

Gef. C 75.28 H 5.07 Mol.-Gew. 462 (Aceton)

[88/67]