Unsymmetrische Bischromonylbenzole aus Formylflavonen

Gotthard Wurm* und Matthias Nordmann

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2+4, D-1000 Berlin 33

Eingegangen am 8. Februar 1988

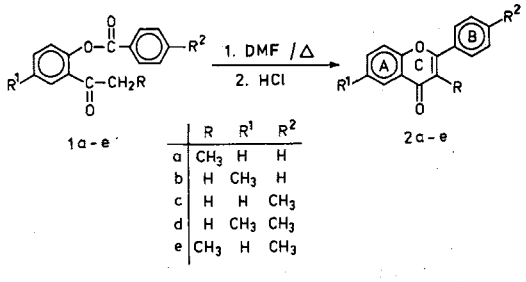
Mit Methylflavonderivaten **(2a–e)** als Ausgangssubstanzen werden über die Brommethyl- bzw. Dibrommethylflavone **(3a–e)** neue Flavone **(4b–f/6)** mit Carbaldehydfunktionen in 3-, 4′-, 6- sowie 4′,6-Position synthetisiert. Diese Verbindungen sind geeignete Synthone zur Gewinnung unsymmetrisch substituierter Bischromonylbenzole vom Chalkon- **(8)**, Flavanon- **(9)** und Flavontyp **(10)**, die auf diesem Weg damit erstmals dargestellt werden konnten.

Unsymmetrical Bichromonyl Benzene Derivatives from Formyl Flavones

New flavones **(4b–f/6)** with formyl functions in the 3-, 4′-, 6- and 4′,6-positions are synthesized from bromomethyl or dibromomethyl flavone derivatives **(3a–e)** with methylflavones **(2a–e)** as starting compounds. The formyl flavones are suitable synthetic tools for the production of unsymmetrically substituted bischromonyl benzene derivatives of the chalcone **(8)**, flavanone **(9)** and flavone **(10)** typ being prepared in this way for the first time.

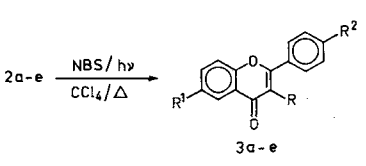
1970 synthetisierten wir erstmals Bischromonylbenzolderivate[1], zwei in 2-Stellung über einen Benzolring verknüpfte Chroman-4-on-Derivate mit steigendem aber in beiden Heteroringen gleichen Oxidationsgrad vom Falvanon-, Flavon- und Flavonoltyp. Nach den entwickelten Verfahren waren jedoch in bezug auf Substitutionsmuster und Oxidationsstufe der beiden Chromanringe nur symmetrische Verbindungen zugänglich. Versuche, mit Hilfe von B-Ring Flavoncarbonsäuren unsymmetrische Bischromonylbenzole zu gewinnen, waren gescheitert.

Mit den entsprechenden Carbaldehyden konnten wir jetzt diese Verbindungen (**8–10**, Schema 4) synthetisieren. Ausgangsstoffe waren weitgehend bekannte **(2a–d)**[3–6] Methylflavone **2a–e**, die wir einheitlich durch *Baker-Venkataraman*-Ringschluß der 2-Aroyloxyacetophenone **1a–e** herstellten (Schema 1).



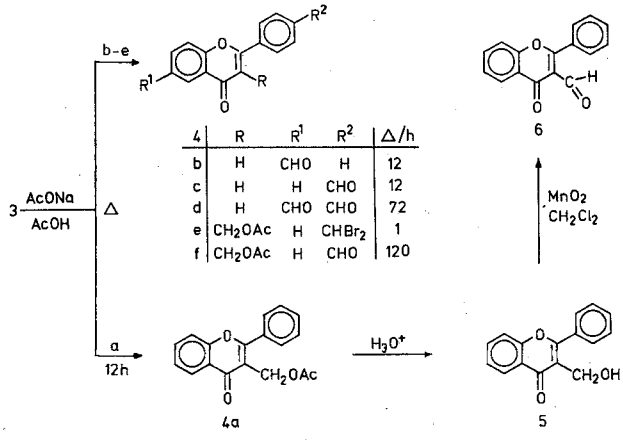
	R	R^1	R^2
a	CH_3	H	H
b	H	CH_3	H
c	H	H	CH_3
d	H	CH_3	CH_3
e	CH_3	H	CH_3

Die Methylgruppen des A- und B-Ringes des Flavonsystems konnten mit NBS in die Dibrommethylderivate **3b–d** überführt werden (Schema 2), die Methylgruppe in 3-Stellung ergab auch mit erheblichen Überschüssen an Bromierungsreagenz lediglich 3-Brommethylflavonderivate **(3a/e)**. Aus **2e** entstand so das gemischt funktionalisierte 3-Brommethyl-4′-dibrommethylflavon **(3e)**.



	R	R^1	R^2
a	CH_2Br	H	H
b	H	$CHBr_2$	H
c	H	H	$CHBr_2$
d	H	$CHBr_2$	$CHBr_2$
e	CH_2Br	H	$CHBr_2$

Während die Reaktion der Dibrommethylderivate in Essigsäure mit Natriumacetat sofort zu den Carbaldehyden **4b–d** führte, ergaben die Brommethylverbindungen die Carbinolacetate (Schema 3). Durch Verseifung von **4a**[2] mit wäßriger Mineralsäure entstand 3-Hydroxymethylflavon **(5)**[2], das mit aktivem MnO_2 zu 3-Formylflavon **(6)** oxidiert werden konnte (Schema 3).



4	R	R^1	R^2	Δ/h
b	H	CHO	H	12
c	H	H	CHO	12
d	H	CHO	CHO	72
e	CH_2OAc	H	$CHBr_2$	1
f	CH_2OAc	H	CHO	120

Besonders bemerkenswert ist die Wechselwirkung zwischen den beiden Dibrommethylgruppen des A- und B-Ringes in **3d** über die Pyronstruktur des Flavonsystems. Dies zeigt der in Tab. 1 zusammengestellte Vergleich mit den entsprechenden beiden monofunktionalisierten Dibrommethylflavonen **3b–c**. So fehlt im IR-Sprektrum von **3d** die für **3b–c** charakteristische starke CH-Valenzschwingung bei 3000 bzw. 2980 cm^{-1}, und im ^1H-NMR-Spektrum sind die Methinprotonen der $CHBr_2$-Gruppen von **3d** um ca. 1 ppm gegenüber den entsprechenden Signalen für **3b–c** paramagnetisch verschoben. Außerordentlich verlängert ist auch die Reaktionsdauer für die Überführung von **3d** in den Biscarbaldehyd **4d**. Auffallend verläuft auch die Acetolyse von 3-Brommethyl-4′-dibrommethylflavon **(3e)**. Während die Reaktion der Brommethylgruppe unter Bildung von **4e** bereits nach 1 h abgeschlossen ist, erfordert die vollständige Spaltung der Dibrommethylfunktion zu **4f** sogar 120 h (Schema 3).

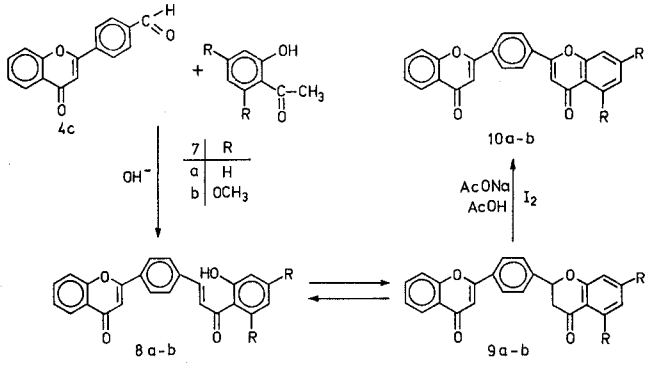
 © VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1988 0365-6233/88/0909-0555 $ 02.50/0

Tab. 1:

Nr.	Flavon	^{1}H-NMR: δ (ppm)	IR (KBr): cm^{-1}	$-CHBr_2 \rightarrow -CHO$ Reaktionsdauer (h)
3c	4'-$CHBr_2$	6.68	2980	12
3b	6-$CHBr_2$	6.76	3000	12
3d	4',6-$CHBr_2$	7.51/7.63	–	72

4'-Formylflavon **(4c)** wurde als Modellkomponente zum Aufbau unsymmetrischer Bischromonylbenzolderivate als Analoge der bisher bekannten symmetrischen Verbindungstypen[1] ausgewählt (Schema 4). Durch *Claisen-Schmidt*-Kondensation mit den 2-Hydroxyacetophenonderivaten **7a–b** entstanden Gemische der isomeren Chromonylchalkone **8a–b** und Chromonylflavanone **9a–b**. Mit Pyridin als Lösungsmittel entstanden überwiegend Chalkone, die durch Erhitzen in verdünnter Essigsäure weitgehend in die Flavanone überführt werden konnten, ihre Isolierung erfolgte durch SC an Al_2O_3.

Die Chalkon-Flavanongemische **8–9** wurden abschließend mit Iod in Essigsäure-Natriumacetat zu den Bischromonylflavonen **10a–b** oxidiert. Während **10b** eine unsymmetrische Verbindung ist, entsteht aus den unsymmetrischen Vorstufen **8a/9a** der symmetrische Grundkörper **10a**[1] der Verbindungsklasse.



Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben und Geräte: Schmp.: Linström-Apparatur (nicht korr.). – Elementaranalysen: Elementaranalysatoren 240 B und 240 C Perkin-Elmer. – IR-Spektren: Spektralphotometer 297 und 1420 Perkin-Elmer. – ^{1}H-NMR-Spektren: Bruker WM 250, TMS inn. Stand. (Die Spektren wurden nach den Regeln 1. Ordnung ausgewertet.) – Massenspektren: Varian MAT CH 7 A (70 eV). – Säulenchromatographie: Kieselgel 60–230 µm. Fließmittel: A ($CHCl_3$/Me_2CO: 96+4), B ($CHCl_3$/Me_2CO: 9+1), C ($CHCl_3$/AcOH: 9+1).

Methylflavone **2a–e**

Die bekannten Verbindungen **2a–d**, die bisher auf unterschiedlichen Wegen hergestellt worden sind, wurden von uns einheitlich durch *Baker-Venkataraman*-Ringschluß der Aroyloxyacetophenonderivate **1a–d** in siedendem DFM gewonnen. – Das allgemeine Verfahren entspricht den Vorschriften zur Herstellung der neuen Verbindung **2e** (s. u.).

1. *1-(4-Methylbenzoyloxy)-2-propionylbenzol* **(1e)**

0.1 mol o-Hydroxypropiophenon, 0.1 mol 4-Methylbenzoylchlorid und 200 ml Pyridin werden 10 min zum Sieden erhitzt. Der abgekühlte Reaktionsansatz wird mit gemahlenem Eis versetzt und mit verd. HCl unter starkem Rühren angesäuert. Das ausgefällte Reaktionsprodukt wird abgesaugt, zunächst mit 200 ml verd. HCl und dann mit 400 ml H_2O gewaschen und nach dem Trocknen an der Luft aus n-Butanol umkristallisiert: Farblose Nadeln, Ausb. 80 %, Schmp. 55°. – $C_{17}H_{16}O_3$ (268.3) Ber. C 76.1 H 5.97 Gef. C 76.0 H 5.97.

2. *3-Methyl-2-(4-methylphenyl)-4H-chromen-4-on (3,4'-Dimethylflavon)* **(2e)**

5 g Ester **1e** werden mit 7,5 g feingemahlenem, getrocknetem K_2CO_3 in 50 ml trockenem DMF 10 min unter Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wird i. Vak. eingeengt, der Rückstand mit Eiswasser versetzt und mit verd. HCl angesäuert. Die Fällung kristallisiert nach dem Waschen mit H_2O und Trocknen aus Ligroin in farblosen Nadeln, Ausb. 65 %, Schmp. 137°. – $C_{17}H_{14}O_2$ (250.3) Ber. C 81.6 H 5.64 Gef. C 81.6 H 5.65. – MS (70 eV): m/z = 250 (100 %, $M^{+\cdot}$). – IR (KBr): 2950; 2920 (CH); 1630 cm^{-1} (CO). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.26 (dd; 1H, J = 8/1.7 Hz), 7.68–7.35 (m, 7H), 2.45 (s; CH_3), 2.17 (s; CH_3).

Brommethyl- und Dibrommethylflavone **3a–e**

Die Lösung von 0.05 mol Methylflavonderivat in 300 ml trockenem CCl_4 wird mit einer 300 Watt Wolframlampe zum Sieden erhitzt. Für jedes zu substituierende H-Atom werden 0.05 mol NBS zugefügt. Nach 4-stdg. Reaktionsdauer wird die Lösung heiß von dem an der Glaswand abgeschiedenen Succinimid dekantiert und eingeengt. Das restliche Succinimid wird dann aus dem Rückstand mit heißem H_2O extrahiert und dieser nach dem Trocknen aus n-Butanol kristalliert.

Acetoxymethyl- und Formylflavone **4a–e**

2,5 mmol der Verbindungen **3a–e** werden mit 25 mmol NaOAc in 50 ml AcOH zum Sieden erhitzt (Reaktionszeiten siehe Schema 3). Nach dem Abkühlen werden die Reaktionsansätze in Eiswasser gegossen, die Fällungen abgesaugt, mit H_2O gewaschen, getrocknet und an SiO_2 sc gereinigt. Dabei wurden für die Verbindungen **4a–e** folgende Fließmittel eingesetzt: **4a** (A), **4b** (A), **4c** (A), **4d** (C), **4e** (A).

3-Formyl-2-phenyl-4H-chromen-4-on (3-Formylflavon) **(6)**

2 mmol **5** werden in 10 ml CH_2Cl_2 mit 4 g aktivem MnO_2 30 h bei RT gerührt. Der Ansatz wird filtriert, eingeengt und der Rückstand sc an SiO_2 mit dem Fließmittel B gereinigt.

2'-Hydroxy-4-(4H-chromen-4-on-2-yl)-chalkon **(8a)**

Zur Lösung von 1.47 g (4 mmol) **4c** in 50 ml Pyridin wird die Lösung von 0.54 g (4 mmol) o-Hydroxyacetophenon bei RT getropft. Der Ansatz wird 12 h bei RT gerührt und die dunkelrote Lösung anschließend in 500 ml mit Eis versetzte 20proz. HCl gegossen. Die gelbe Fällung wird mit H_2O gewaschen und nach dem Trocknen aus n-Butanol kristallisiert; Ausb. 60 %, gelbe Nadeln, Schmp. 245 °C. – $C_{24}H_{16}O_4$ (368.4) Ber. C 78.2 H 4.38 Gef. C 77.9 H 4.05. – MS (70 eV): m/z = 368 (61 %, $M^{+\cdot}$). – IR (KBr): 1635 (CO); 1615 cm^{-1} (CO). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 12.73 (s; OH), 8.26 (dd; 1H, J = 8/1.5 Hz), 8.04–6.96 (m, 13H).

Tab. 2:

Verb.	Schmp. Lös.-Mittel Ausb.	Formel Mol.-Masse $M^{+\cdot}$(m/z)	C/H(Ber.) C/H(Gef.)	IR(cm^{-1})/KBr CO(Flavon) CO(Aldehyd)	^{1}H-NMR(δ/ppm)/$CDCl_3$ H–3 –	 CH_2Br $CHBr_2$	 CHO CH_2OAc
3a	150° (Zers.) n-BuOH 80 %	$C_{16}H_{11}BrO_2$ 315.2 314/316 (1:1)	61.2/3.50 61.3/3.48	1640	– –	4.36 –	– –
3b	180° (Zers.) n-BuOH 70 %	$C_{16}H_{10}Br_2O_2$ 394.1 392/394/396 (1:2:1)	48.7/2.53 48.8/2.42	1640	6.85 –	– 6.76	– –
3c	162° (Zers.) n-BuOH 70 %	$C_{16}H_{10}Br_2O_2$ 394.1 392/394/396 (1:2:1)	48.7/2.53 48.7/2.29	1640	6.81 –	– 6.68	– –
3d	240° (Zers.) n–BuOH 60 %	$C_{17}H_{10}Br_4O_2$ 565.9 562/564/566/568/570 (1:4:6:4:1)	36.1/1.78 35.7/1.69	1640	7.16 –	– 7.51/ 7.63	– –
3e	205° (Zers.) n-BuOH 70 %	$C_{17}H_{11}Br_3O_2$ 487.0 484/486/488/490 (1:3:3:1)	41.9/2.26 41.9/2.17	1640	– –	4.49 6.73	– –
4b	185° EtOAc 70 %	$C_{16}H_{10}O_3$ 250.3 250 (100 %)	76.8/4.03 76.5/3.78	1655 1690	6.87 –	– –	10.10 –
4c	179° EtOAc 85 %	$C_{16}H_{10}O_3$ 250.3 250 (100 %)	76.8/4.03 76.5/3.75	1635 1695	6.92 –	– –	10.12 –
4d	227° DMF 50 %	$C_{17}H_{10}O_4$ 278.3 278 (100 %)	73.4/3.60 73.3/3.56	1650 1700	7.32 –	– –	10.13/10.16 –
4e	192° n-BuOH 85 %	$C_{19}H_{14}Br_2O_4$ 466.1 464/466/468 (1:2:1)	49.0/3.02 49.5/3.26	1640 – 1740(Ester)	– –	– 6.70	– 5.05
4f	149° Ligroin 70 %	$C_{19}H_{14}O_5$ 322.2 322 (5 %)	70.8/4.35 70.5/4.49	1640 1700 1735(Ester)	– –	– –	10.14 5.04
6	152° Ligroin 60 %	$C_{16}H_{10}O_3$ 250.3 250 (100 %)	76.8/4.03 77.0/4.19	1645 1694	– –	– –	10.17 –

2'-Hydroxy-4',6'-dimethoxy-4-(4H-chromen-4-on-2-yl)-chalkon **(8b)**

1.47 g (4 mmol) **4c** und 0.78 g (4 mmol) 2-Hydroxy-4,6-dimethoxyacetophenon werden wie bei **8a** beschrieben umgesetzt, der Ansatz wird analog aufgearbeitet und das Produkt aus n-Butanol kristallisiert; Ausb. 60 %, gelbe Nadeln, Schmp. 230 °C. – $C_{26}H_{20}O_6$ (428.4) Ber. C 72.9 H 4.70 Gef. C 72.8 H 4.69. – MS (70 eV): m/z = 428 (91 %, $M^{+\cdot}$). – IR (KBr): 1640 (CO), 1615 cm^{-1} (CO). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 14.24 (s; OH), 8.25 (dd; 1H, J = 8/1.3 Hz), 7.96–8.02 (m; 3H), 7.70–7.82 (m; 4H), 7.59 (d; 1H, J = 8.4 Hz), 7.44 (dd; 1H, J = 7.8/7.2 Hz), 6.87 (s; 1H), 6.12 (d; 1H, J = 2 Hz), 5.98 (d; 1H, J = 2 Hz), 3.95 (s; OCH_3), 3.85 (s; OCH_3).

1-(Chroman-4-on-2-yl)-4-(4H-chromen-4-on-2-yl)-benzol **(9a)**

Die Lösung von 1,2 g **8a** in 50 ml AcOH wird in der Siedehitze tropfenweise mit 90 ml H_2O versetzt. Bei Auftreten einer Trübung ist die H_2O-Zugabe so lang zu unterbrechen, bis die Lösung wieder klar ist. Nach Beendigung der Zugabe wird 4 h weiter erhitzt. Der Ansatz wird mit 200 ml H_2O versetzt und der nach dem Abkühlen gebildete gelbe Niederschlag abgesaugt, mit H_2O gewaschen und getrocknet.

Die Abtrennung des Flavanons **9a** aus dem Isomerengemisch mit **8a** erfolgt sc an Al_2O_3 (Akt. I) mit $CHCl_3$. **9a** befindet sich im farblosen Vorlauf und wird aus Ethylacetat-Ligroin (1+1) umkristallisiert; Ausb. 60 %, feine farblose Nadeln, Schmp. 193 °C. – $C_{24}H_{16}O_4$ (368.4) Ber. C 78.3 H 4.34 Gef. C 78.2 H 4.00. – MS (70 eV). m/z = 368 (100 %, $M^{+\cdot}$). – IR (KBr): 1685 (CO); 1640 cm^{-1} (CO). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.25 (dd; 1H, J = 8/1.7 Hz), 8.01 (d; 2H, J = 8.4 Hz), 7.96 (dd; 1H, J = 8/1.6 Hz), 7.69–7.76 (m, 1H), 7.67 (d; 2H, J = 8.4 Hz), 7.41–7.61 (m; 3H), 7.06–7.12 (m; 2H), 6.86 (s; 1H), 5.59 (dd; 1H, J = 12.6/3.5 Hz), 3.10 (dd; 1H, J = 16.8/12.6 Hz), 2.96 (dd; 1H, J = 16.8/3.5 Hz).

1-(4H-Chromen-4-on-2-yl)-4-(5,7-dimethoxychroman-4-on-2-yl)-benzol **(9b)**

1.5 g **8b** werden wie bei **9a** beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet: Ausb. 60 %, feine farblose Nadeln aus n-Butanol, Schmp. 234 °C. – $C_{26}H_{20}O_6$ (428.4) Ber. C 72.9 H 4.67 Gef. C 72.9 H 4.73. – MS (70 eV): m/z = 428 (100 %, $M^{+\cdot}$). – IR (KBr): 1690 (CO); 1645 cm^{-1} (CO). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.25 (dd; 1H, J = 8/1.5 Hz), 8.00 (d; 2H, J = 8.5 Hz), 7.72 (dd; 1H, J = 7/1.5 Hz), 7.63 (d; 2H, J = 8.5 Hz), 7.61 (dd; 1H, J = 8/8 Hz), 7.44 (dd; 1H, J = 8/0.8 Hz), 6.86 (s; 1H), 6.20 (d; 1H, J = 2 Hz), 6.13 (d; 1H, J = 2 Hz), 5.51 (dd; 1H, J = 12.4/3.5 Hz), 3.91 (s; OCH_3), 3.85 (s; OCH_3), 3.02 (dd; 1H, J = 16.5/12.4 Hz), 2.87 (dd; 1H, J = 16.5/3.5 Hz).

1,4-Bis-(4H-chromen-4-on-2-yl)-benzol **(10a)**

Die Lösung von 0.74 g (2 mmol) **9a** in 100 ml AcOH wird mit 6 g NaOAc und in der Siedehitze mit 1.02 g (8 mmol) Iod in kleinen Portionen während 1 h versetzt. Der Ansatz wird 12 h unter Rückfluß erhitzt und nach dem Abkühlen in 500 ml Eiswasser gegossen. Der braune getrocknete Niederschlag wird mit $CHCl_3$ an SiO_2 sc gereinigt: Ausb. 65 %, farblose feine Nadeln aus DMF/AcOH (9+1). Die Substanz entspricht in allen Eigenschaften der früher auf anderem Weg[1)] hergestellten Verbindung.

1-(4H-Chromen-4-on-2-yl)-4-(5,7-dimethoxy-4H-chromen-4-on-2-yl)-benzol **(10b)**

0.86 g (2 mmol) **9b** werden wie bei **10a** beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet: Ausb. 60 %, farblose feine Nadeln aus DMF/AcOH (9+1), Schmp. 278 °C. – $C_{26}H_{18}O_6$ (426.4) Ber. C 73.2 H 4.26 Gef. C 72.9 H 4.13. – MS (70 eV): m/z = 426 (100 %, $M^{+\cdot}$). – IR (KBr): 1635 cm^{-1} (CO). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.25 (dd; 1H, J = 8/1.4 Hz), 8.01–8.09 (m; 4H), 7.43–7.78 (m; 3H), 6.91 (s; 1H), 6.77 (s; 1H), 6.61 (d; 1H, J = 2.2 Hz), 6.40 (d; 1H, J = 2.2 Hz), 3.98 (s; OCH_3), 3.94 (s; OCH_3).

Literatur

1 G. Wurm und H. Loth, Arch. Pharm. (Weinheim) *303*, 428 (1970).
2 H. Hofmann, G. Salbeck und B. Meyer, Chem. Ber. *103*, 2084 (1970).
3 F. D. Cramer und G. H. Elschnig, Chem. Ber. *89*, 1 (1956).
4 A. Löwenstein, Ber. Dtsch. Chem. Ges. *57*, 1516 (1924).
5 K. Kurosawa und Y. Ashihara, Bull. Chem. Soc. Jpn. *51*, 1175 (1978).
6 J. M. Domagala und T. H. Haskell, J. Org. Chem. *46*, 134 (1981).

[Ph 454]