

$C_{16}H_9Cl_4N_3OS_2$  (465,2)

Ber.: C 41,29

H 1,95

N 9,03

S 13,79

Gef.: C 41,24

H 2,20

N 8,77

S 14,24

12b wird bei 1 Torr 2 Std. auf 110° erhitzt, wobei Chloroform quantitativ abgespalten wird.

Schmp. 232,5 – 234°.

 $C_{15}H_8ClN_3OS_2$  (345,8)

Ber.: C 52,09

H 2,33

N 12,15

S 18,54

Gef.: C 51,80

H 2,50

N 12,09

S 18,88

Anschrift: Prof. Dr. R. Neidlein, 75 Karlsruhe, Kaiserstraße 12

[Ph 27]

F. Eiden und W. Schikorr

## Reaktionen von 3-Acylchromonen mit CH-aciden Verbindungen

### 35. Mitt. über Untersuchungen an 4-Pyronen<sup>1)</sup>

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin und dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München  
(Eingegangen am 12. März 1971)

3-Acylchromone (5) reagieren mit CH-aciden Verbindungen in einer „vinylogenen Acyl-Lacton-Umlagerung“ je nach Reaktionsbedingungen zu 3-Ylidenmethyl- oder 3-Pyrimidopyranylchromonen bzw. -flavonen (2, 3, 4, 8 oder 9).

#### Reactions of 3-Acylchromones with CH-acidic Compounds

3-Acylchromones (5) react with CH-acidic compounds in a „vinylogous acyl-lactone-rearrangement“ yielding 3-ylidenemethyl- or 3-pyrimidopyranyl-chromones or -flavones (2, 3, 4, 8 or 9), depending on the reaction conditions.

Aus 3-Benzoylchromon (5b) und 1,3-Dimethylbarbitursäure entsteht das 3-Pyrimidinylidenmethyl-flavon-Derivat 4c, wenn man zuerst in Pyridin/Triäthylamin und dann in Eisessig/Schwefelsäure erhitzt (*Verfahren A*)<sup>2)</sup>. Die gleichen Reaktionspartner bilden beim Erhitzen in Acetanhydrid (*Verfahren B*) das 3-Dipyrimidopyranyl-flavon-Derivat 9c<sup>2)</sup>.

Diese Reaktionen sind als „vinyloge Acyl-Lacton-Umlagerungen“ zu verstehen: nach Angriff des nucleophilen Reagenzes in 2-Stellung des Chromons wird der Chromonring geöffnet und durch Reaktion der 3-Acylgruppe wieder geschlossen. Wir ha-

1 34. Mitt.: Arch. Pharmaz. 305, 81 (1972)

2 F. Eiden und H. Fenner, Chem. Ber. 101, 2894 (1968)

ben nun untersucht, wie sich bei diesen Reaktionen der Chromon-Acyrest und die CH-acide Verbindung variieren lassen und sind zu folgenden Ergebnissen gekommen:

Nach *Verfahren A* entstanden aus 3-Formyl- und 3-Benzoylchromon (**5a** bzw. **b**) mit N-substituierten Barbitursäuren bzw. Thiobarbitursäuren die 3-Pyrimidinylidenmethyl-flavon-Derivate **4a** – **g**. Entsprechend der Umwandlung von **4c** in **1a**<sup>2)</sup> entstand durch katalytisches Hydrieren von **4d** **1b**.

Aus **5b** entstand mit Malondinitril das Cyano-carboxamido-äthenyl-flavon **8a**, das durch alkalische Hydrolyse in die Dicarbonsäure **8c** umgewandelt wurde.

Die UV-Spektren (in Dioxan) der Verbindungen **4a** – **g** hängen von den Substituenten in 2-Stellung ab und davon, ob ein Barbitursäure- oder Thiobarbitursäure-Derivat vorliegt:

4	$\lambda_{\max}$ (nm)		
a	250,	(298)*,	308, 349
b	250,	(299),	309, 348
c	241,	280,	348
d	242,	280,	350
e	246,	284,	370
f	246,	290,	370
g	246,	290,	370

\*( ) = Schulter

In konzentrierter Schwefelsäure lösen sich die Verbindungen mit orangeroter Farbe.

Die IR-Spektren (in KBr) zeigen im Carbonylgebiet Banden bei 1710 – 1730 und 1680 – 1685/cm (Barbitursäure) sowie 1650/cm (Pyron), im -C = C-Gebiet Banden bei 1605 – 1651 und 1595 – 1600/cm; bei den Thiobarbitursäure-Derivaten fällt außerdem eine starke Bande bei 1120/cm auf.

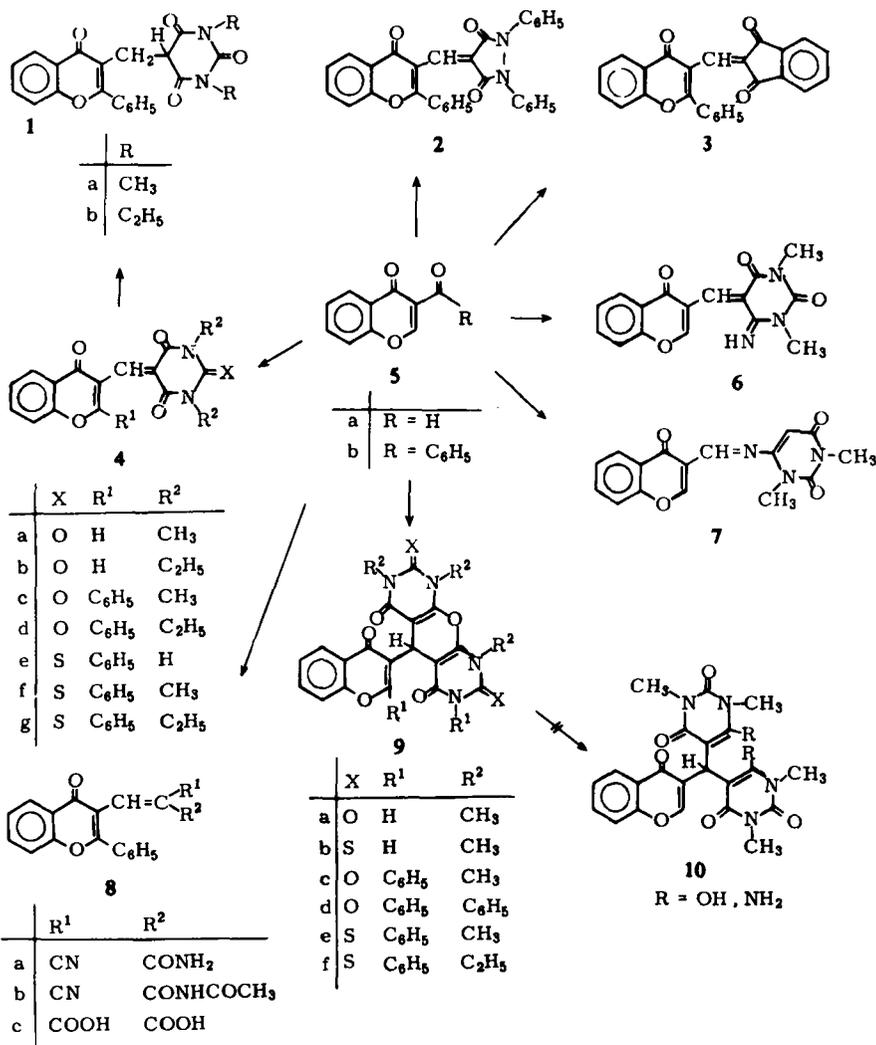
In den NMR-Spektren (in CDCl<sub>3</sub>) ist neben Signalen für die N-Alkyl-Protonen ein Singulett für das Proton der Methingruppe in 3-Stellung charakteristisch, das bei den Flavon-Derivaten bei 7,9 ppm, bei den Chromon-Derivaten bei 9,8 ppm auftritt. Das Proton in 2-Stellung der Chromone wird durch ein Singulett bei 9,8 ppm repräsentiert. Außerdem zeigen alle Chromon- und Flavon-Derivate neben dem Aromatenmultiplett (bei 7,9 – 8 ppm) ein „Doppeldoublett“, das dem C-5-Proton des Benzopyron-Ringes zuzuordnen ist.

Die UV-Spektren der Hydrierungsprodukte (**1a**, **b**) zeigen ein Hauptmaximum, das im Vergleich zu den Spektren von **4c** bzw. **d** um etwa 40 nm hypsochrom verschoben ist; bei den IR-Spektren ist im -C = C-Gebiet nur noch eine Bande (bei 1610/cm) zu beobachten und die NMR-Spektren beweisen mit einer Doublett/Triplett-Anordnung bei 3,35/3,85 ppm die richtige Formulierung.

Nach *Verfahren B* wurden aus **5a** bzw. **b** und Barbitursäure-Derivaten die Dipyrimidopyranyl-flavone bzw. -chromone **9a** – **e** dargestellt. Die Reinigung der Rohprodukte war meistens schwierig. Die dc-Untersuchung des aus **5b** und Dimethylbarbitursäure dargestellten Umsetzungsproduktes zeigte, daß neben **9c** auch **4c** entstanden war. Bei den schwefelfreien Verbindungen gelang eine Trennung gut durch Umkri-

stallisieren nach dem katalytischen Hydrieren, wobei Verbindungen des Typs 4 in die besser alkohollöslichen Äthan-Derivate (1) umgewandelt wurden, die Verbindungen 9 aber unverändert blieben.

Die UV-Spektren (in Dioxan) der Barbitursäure-Derivate 9a, c, d zeigen Maxima bei (295) und 250 nm, die der Thiobarbitursäure-Derivate sind um etwa 30 nm bathochrom verschoben. Bei den IR-Spektren sind Banden bei 1720 und 1695/cm (Barbitursäure) und 1665/cm (Pyron) charakteristisch. Bei den Thiobarbitursäure-Derivaten fehlt die Bande bei 1720/cm, dafür tritt eine Absorption bei 1100/cm auf. Bei den NMR-Spektren (in  $\text{CDCl}_3$ ) ist ein Singulett bei 5,2 ppm typisch, es zeigt das Pyran-Proton an.



Mit Diphenyldioxypyrazolidin und Indandion entstanden nach Verfahren B nicht, wie erwartet, Verbindungen des Typs 9, sondern die Äthen-Derivate 2 und 3; mit Malondinitril wurde 8b gebildet.

Versuche, in den Dipyrimidopyranen (9) mit Ammoniak oder Alkalihydroxid den Pyranring unter Bildung von 10 aufzuspalten, gelangen nicht<sup>3)</sup>. Wir setzten deshalb 5a mit 1,3-Dimethyl-4-amino-urazil, um mit dem Ziel 10 (R = NH<sub>2</sub>) zu erhalten, das dann durch Hydrolyse und Cyclisieren in 9a umgewandelt werden sollte. Eine Umsetzung gelang nur in Wasser, wobei wir ein Produkt erhielten, das sich, Analysen und Massenspektrum nach, aus äquimolaren Mengen Ausgangssubstanzen unter Wasserabspalten gebildet haben mußte, also nach 6 oder 7 zu formulieren war.

IR-Spektrum: Banden bei 3400/cm (NH); 1690 und 1650/cm (Urazil); 1630 (Pyron). NMR-Spektrum (in CF<sub>3</sub>COOH): 3,65 und 4,2 ppm (2s, 2 NCH<sub>3</sub>); 8,2 ppm (m, 3 arom. H); 9,1 ppm (dd C<sub>5</sub>-H); 9,6 und 9,8 ppm (2s, 2 -CH=). In DMSO-d<sub>6</sub> tritt außerdem bei 6,6 ppm ein Signal, das dem Iminproton zugeordnet werden kann. Massenspektrum: (MZ 311)(M<sup>+</sup>), 254 und 197 (durch zweimaliges Abspalten von CH<sub>3</sub>NCO, Bildung eines 3-Iminopropen-chromon-Fragments). Alle diese Daten sprechen für die 3-Äthen-Formel 6.

Bei der Reaktion von 5a und Amino-dimethylurazil in Alkohol/Wasser bei Gegenwart von wenig Piperidin konnte ein Produkt isoliert werden, das die gleiche Summenformel wie 6, jedoch andere Eigenschaften besitzt.

IR-Spektrum: Banden bei 1700 und 1650/cm (Urazil, Pyron); keine NH-Bande. NMR-Spektrum (in CF<sub>3</sub>COOH): 3,78 und 4,0 ppm (2s, 2 NCH<sub>3</sub>); 7,4 ppm (m, 4 arom., 1 Urazil-methin-H); 9,1 und 9,3 ppm (2d, J < 1 Hz, Chromon-2- und 3-Methin-H). Massenspektrum: MZ 311 (M<sup>+</sup>), 213 (Abspalten von CH<sub>3</sub>NCO- und HCCO-Fragmenten). Diese Ergebnisse sprechen für die Azomethin-Formel 7.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Untersuchungen.

### Beschreibung der Versuche

Schmp.: Linstrom-Gerät (nicht korr.); UV-Spektren: PMQII Photometer (Zeiss); IR-Spektren: Spektralphotometer 237 (Perkin-Elmer), in KBr; NMR-Spektren: A 60 A (Varian); TMS als innerer Standard; Massenspektren: M 66 (Varian); Mol.-Gew. Knauer Osmometer; Elementaranalysen: Pharmazeutisches Institut der Freien Universität Berlin und Fa. I. Beetz, Kronach/Ofr.; Ausbeuteangaben: zweimal umkrist., getrocknete Substanz.

*Verfahren A:* 0,01 Mol des Chromons und 0,011 Mol der CH-aciden Substanz wurden in Aceton gelöst und mit 0,02 Mol Triäthylamin und 0,01 Mol Pyridin versetzt. Nach 3stdg. Erhitzen unter Rückfluß wurde die Hälfte des Lösungsmittels abgezogen. Nach dem Erkalten wurde die tiefrote Lösung unter Rühren in verd. Salzsäure/Eis getropft. Der gelb bis orange gefärbte Niederschlag wurde gesammelt, auf Ton getrocknet und in Eisessig gelöst. Nach Zusatz von 1 ml konz. Schwefelsäure wurde 2 Std. rückfließend erhitzt. Anschließend wurde die Lösung auf 1/3 ihres Vol. eingengt und nach dem Erkalten mit viel Wasser versetzt. Nach 24 Std. wurde der Niederschlag abfiltriert, zunächst mit Wasser, dann mit Alkohol gewaschen, dann getrocknet und umkristallisiert.

3 K. Brederick und R. Richter, Chem. Ber. 98, 131 (1965), beschrieben eine entsprechende Aufspaltung eines Dipyrimidopyrons mit Aminen bzw. Alkalilösungen

**Verfahren B:** 0,01 Mol 3-Acylchromon wurden mit 0,022 Mol der CH-aciden Substanz in einer Mischung aus 20 ml Acetanhydrid und 10 ml Eisessig 3 Std. rückfließend erhitzt. Die Lösung färbte sich dabei tiefrot. Nachdem 2/3 des Lösungsmittels abgezogen worden waren, fielen beim Erkalten Kristalle aus, die nach dem Waschen mit Äthanol und Umkristallisieren farblos wurden.

**3-[2,4,6-Trioxo-perhydropyrimidinyliden-(5)-methyl]-chromone bzw. -flavone (4) nach Verfahren A**

Substanz Summen- formel	Eigenschaften Schmp. Ausbeute (% d. Th.)	Analysen				Mol.-Gew. (osm.; CHCl <sub>3</sub> )
		Ber.: Gef.:	C	H	N	
4a C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	hellgelbe Krist. (Butanol) 202° (13)	Ber.:	61,54	3,85	8,98	312,3
		Gef.:	61,48	3,93	8,99	310
4b C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	orangefarb. Krist. (Butanol) 172° (21)	Ber.:	63,53	4,71	8,24	340,3
		Gef.:	63,44	4,76	8,32	340
4d C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	gelbe Krist. (Äthanol) 226° (68)	Ber.:	69,23	4,81	6,73	416,4
		Gef.:	69,12	4,87	6,71	392
4e C <sub>20</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	gelbe Krist. (Äthanol) 228° (34)	Ber.:	63,82	3,21	7,44	376,4
		Gef.:	64,03	3,47	7,24	8,10
4f C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	gelbe Krist. (Äthanol) 230° (59)	Ber.:	65,35	3,96	6,93	404,5
		Gef.:	65,46	4,18	6,96	7,40
4g C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	gelbe Krist. (Äthanol) 226° (64)	Ber.:	66,67	4,63	6,48	432,5
		Gef.:	66,89	4,86	6,45	7,29

**3-[2,4,6-Trioxo-1,3-diäthyl-perhydro-pyrimidinyl-(5)-methyl]-flavon (2)**

0,01 Mol 4d wurde in 50 ml Eisessig gelöst und nach Zusatz von 400 mg Pd auf Kohle bei 70° hydriert. Nach Verbrauch eines Äquiv. Wasserstoff wurde die Hydrierung abgebrochen, filtriert und das Lösungsmittel zu 2/3 abgezogen. Nach dem Erkalten wurde mit wenig Wasser versetzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet. Weiße Kristalle (Äthanol); Schmp. 132°; Ausbeute: 83 % d. Th.

C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Ber.:	C 68,90	H 5,26	N 6,70	Mol.-Gew. 418,5
	Gef.:	C 69,10	H 5,44	N 6,71	Mol.-Gew. 397 (osm; CHCl <sub>3</sub> )

**3-[1-Cyan-1-carboxamido-äthenyl]-flavon (8a)**

Aus 6b und Malondinitril nach Verfahren A; gelbe Kristalle (Butanol), Schmp. 220°; Ausbeute: 41 % d. Th.

C <sub>19</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (316,3)	Ber.:	C 72,15	H 3,80	N 8,86
	Gef.:	C 72,16	H 4,28	N 8,55

**3-[1-Cyan-1-(N-acetyl)-carboxamido-äthenyl]-flavon (8b)**

Aus **6b** und Malondinitril nach Verfahren B; farblose Kristalle (Butanol), Schmp. 270°; Ausbeute: 26 % d. Th.

$C_{21}H_{14}N_2O_4$ (358,4)	Ber.: C 70,40	H 3,91	N 7,82
	Gef.: C 70,19	H 4,44	N 8,08

**3-[1,1-Dicarbonensäure-äthenyl]-flavon (8c)**

0,01 Mol **8a** wurde in 150 ml 25proz. Natronlauge 20 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde unter Eiskühlung mit 20proz. Schwefelsäure angesäuert, dabei fiel ein gelber Niederschlag aus. Gelbe Kristalle (Butanol); Schmp. 232°; Ausbeute: 35 % d. Th.

$C_{19}H_{12}O_6$ (336,3)	Ber.: C 67,8	H 3,57
	Gef.: C 68,28	H 4,27

**3-[3,5-Dioxo-1,2-diphenyl-pyrazolidinyliden-(4)-methyl]-flavon (2)**

Aus **5b** und N,N'-Diphenyldioxypyrazolidin nach Verfahren B. Orangefarbene Kristalle (Eisessig); Schmp. 293°; Ausbeute: 66 % d. Th.

$C_{31}H_{20}N_2O_4$ (484,5)	Ber.: C 76,86	H 4,13	N 5,79
	Gef.: C 77,00	H 4,31	N 5,84

**3-[1,3-Dioxo-indanyliden-(2)-methyl]-flavon (3)**

Aus **5b** und 1,3-Indandion nach Verfahren B. Goldbraune Kristalle (Butanol); Schmp. 237°; Ausbeute: 54 % d. Th.

$C_{25}H_{14}O_4$	Ber.: C 79,30	H 3,70	Mol.-Gew. 378,4
	Gef.: C 79,33	H 3,97	Mol.-Gew. 376 (osm.; $CHCl_3$ )

**2,4,6,8-Tetraoxo-1,3,7,9-tetramethyl-5-[4-oxo-4H-chromenyl-(3)]-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydro-5H-dipyrimido-[4,5-b:4',5'-e]-pyrane (9) nach Verfahren B**

Substanz Summen- formel (Mol.-Gew.)	Farblose Krist. (Lösungsmittel) Schmp. Ausbeute (% d. Th.)	Analysen				Mol.-Gew.
		Ber.: Gef.: C	H	N	S	
<b>9a</b> $C_{22}H_{18}N_4O_7$	(Butanol) (aus der Lösung <b>4a</b> , aus der Mutterlauge <b>9a</b> ) 223° (12)	58,75 59,10	4,03 4,43	12,46 12,24		450,4
<b>9b</b> $C_{22}H_{18}N_4O_5S_2$	(Butanol) 326° (64)	54,77 54,70	3,75 3,90	11,62 11,66	13,18 13,03	482,6
<b>9d</b> $C_{48}H_{30}N_4O_7$	(Xylol) 328° (37)	74,42 74,48	3,88 4,03	7,24 7,25		774,8
<b>9e</b> $C_{28}H_{22}N_4O_5S_2$	(Eisessig) 331° (53)	60,20 60,06	3,94 4,32	10,04 10,06	11,47 11,40	558,7 534
<b>9f</b> $C_{32}H_{30}N_4O_5S_2$	(Äthanol) 253° (21)	62,54 62,43	4,89 5,05	9,12 9,19	10,42 10,31	614,8 595

**3-[2,6-Dioxo-4-imino-1,3-dimethyl-perhydro-pyrimidinyliden-(5)-methyl]-chromon (6)**

0,02 Mol 1,3-Dimethyl-4-aminourazil wurden in 150 ml siedendem Wasser gelöst. In einem Guß wurde eine heiße Lösung von 0,01 Mol 5a in 150 ml Wasser zugegeben, dabei entstand sofort ein weißer Niederschlag. Unter kräftigem Rühren wurde 20 Min. am Rückfluß erhitzt, nach dem Erkalten der Niederschlag abfiltriert und mehrmals mit heißem Alkohol gewaschen. Weißes, kristallines Pulver (Dioxan); Schmp. 362°; Ausbeute: 39 % d. Th.

C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Ber.: C 61,73	H 4,18	N 13,50	Mol.-Gew. 311,3
	Gef.: C 61,71	H 4,19	N 13,82	Mol.-Gew. 311 (ms.)

**[2,4-Dioxo-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidinyl-(6)]-[4-oxo-4H-chromenyl-(3)-methyliden]-amin (7)**

0,02 Mol 1,3-Dimethyl-4-aminourazil wurden in 40 ml einer Äthanol-Wasser-Mischung (1 : 1) in der Siedehitze gelöst. Anschließend wurde mit einer heißen Lösung von 0,01 Mol 5a in 50 ml Äthanol und dann 1 Tropfen Pyridin versetzt. Nach kurzem Rückfluß Erhitzen entstand ein gelblicher Niederschlag. Hellgelbe Kristalle (Heptan); Schmp. 223°; Ausbeute: 28 % d. Th.

C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Ber.: C 61,73	H 4,18	N 13,50	Mol.-Gew. 311,3
	Gef.: C 61,37	H 3,96	N 13,52	Mol.-Gew. 311 (ms.)

Anschrift: Prof. Dr. F. Eiden, 8 München 2, Sophienstr. 10

[Ph 28]

H. Auterhoff und W. Weng\*)

**Circulardichroismus und Konfiguration von sekundären Alkoholen**

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen  
(Eingegangen am 15. März 1971)

Es wurde untersucht, welche Xanthogenderivate sich von optisch aktiven sekundären Alkoholen gut darstellen lassen und gleichzeitig zur Messung des Circulardichroismus am besten eignen. Dabei wurde gefunden, daß unter Berücksichtigung beider Kriterien *Dixanthogenate* am günstigsten sind. Als Modellsubstanzen wurden (-)-Menthol und (-)-Borneol (beide am C-Atom der sekundären Alkoholgruppe R-konfiguriert) sowie (+)-Pentanol-(2) und (+)-4-Methylpentanol-(2) (beide am C-Atom der sekundären Alkoholgruppe S-konfiguriert) eingesetzt. Die Dixanthogenate der beiden Terpenalkohole gaben einen positiven Cotton-Effekt, die der offenkettigen Alkohole einen negativen.

**Circular Dichroism and Configuration of Secondary Alcohols**

Investigations were made which xanthogene derivatives of optically active secondary alcohols could be easily prepared and at the same time were most suitable for measuring circular dichroism. In consideration of both criterions it was found that *dixanthogenates* were the best. As model

\* Aus der Dissertation von W. Weng, Tübingen 1971