

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 289–297 (1980)

## Über Homopterocarpan

Piero Valenti, Paola Montanari, P. Luigi Barili und Paolo Da Re<sup>\*)\*\*</sup>)

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Bologna, Via Belmeloro 6, 40126 Bologna, Italien

Eingegangen am 11. Juni 1979

Die Synthese und die Eigenschaften von 6a,12a-Dihydro-6*H*,7*H*-[1]-benzopyrano [4,3-*b*] [1]-benzopyran, einem neuen Heterocyclus, werden beschrieben. Wegen seiner strukturellen Beziehung zum natürlichen Flavonoid Pterocarpan wird es als Homopterocarpan bezeichnet.

### On Homopterocarpan

The synthesis and the properties of 6a,12a-dihydro-6*H*,7*H*-[1]benzopyrano[4,3-*b*][1]benzopyran, a new heterocycle, are described. In view of its structural relationship with the natural flavonoid pterocarpan, this compound has been named homopterocarpan.

Mit dem Namen „Homopterocarpan“ (6a,12a-Dihydro-6*H*,7*H*-[1]-benzopyrano-[4,3-*b*]-[1]-benzopyran) wollen wir einige neue Derivate eines Ringsystems bezeichnen, das in der chemischen Literatur schon als Chromenopyrilium<sup>1)</sup> und Chromenocumarin<sup>2)</sup> bekannt ist. In Analogie zu einigen neuen Arbeiten *Tamm*'s<sup>3)</sup> über Homoisoflavone soll die gewählte Benennung die Homologie mit den Pterocarpanen (6a,11a-Dihydro-6*H*-benzofuro-[3,2-*c*]-[1]-benzopyran), Naturstoffen der Isoflavonoid-Gruppe, hervorheben. *Tamm* hat neulich in verschiedenen *Eucomis*-Arten (Fam. Liliaceae) eine neue Klasse von Naturstoffen, die Homoisoflavone, identifiziert und gleichzeitig die biogenetische Korrelation mit der großen Isoflavonoid-Familie festgestellt.

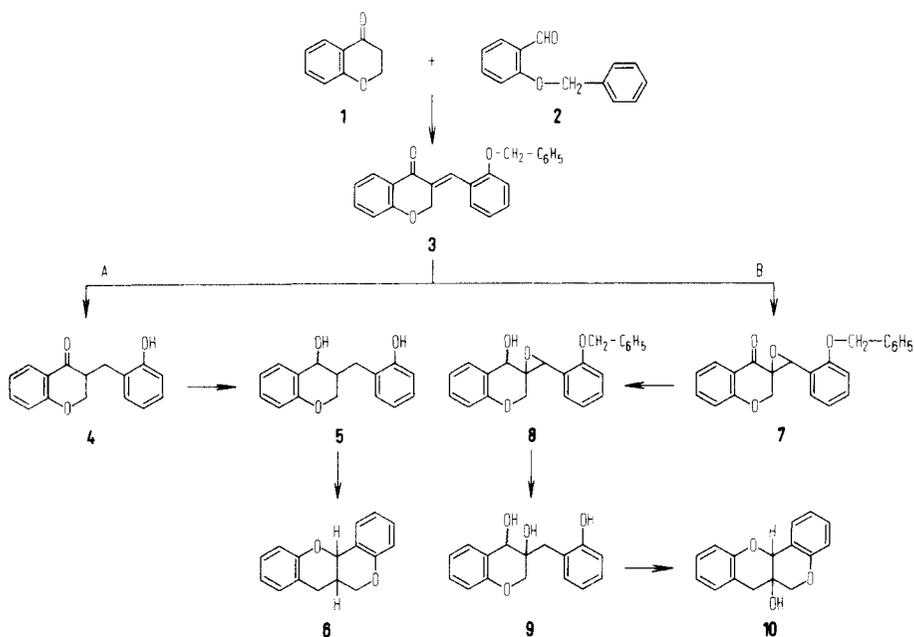
Diese bedeutende Gruppe von Naturstoffen, die von großem phytochemischem und taxonomischem Interesse ist, wird in viele Unterklassen wie Pterocarpane, Cumestane, Rotenoide usw. eingeteilt<sup>4,5)</sup>, so daß es uns nicht gewagt scheint, anzunehmen, die soeben isolierten Homoisoflavone seien das erste Beispiel einer zahlreicheren Gruppe von

\*\*) Prof. Dr. *Elisa Ghigi* mit den besten Wünschen zum 75. Geburtstag gewidmet.

Naturstoffen, die mit den oberen übereinstimmen, und zwar die Homoisoflavonoide. Wir haben die Synthese der neuen Heterozyklen vorgenommen, um sowohl zur Kenntnis neuer möglicher Naturstoffe beizutragen, als auch ihre therapeutische Potenz zu prüfen.

Die biologischen Eigenschaften der Homoisoflavone und der Pterocarpanoide sind in der Tat sehr zahlreich<sup>3,5)</sup>.

Die neuen Derivate wurden nach folgendem Schema synthetisiert:



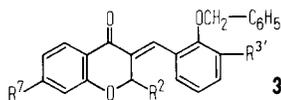
Ein Benzylidenchromanon **3a-f**, aus den Chromanen **1a-f** und einem 2-Benzoyloxybenzaldehyd **2a-b**, wird in zwei verschiedenen Synthesewegen A und B umgesetzt (vgl. Tab. 1).

Nach dem Schema A werden die Homopterocarpane **6a-f**, nach dem Schema B die entsprechenden 6a-hydroxylierten Derivate, die Homopterocarpanole **10a-c**, gewonnen (vgl. Tab. 2).

Nach dem Schema A wird **3a-f** durch katalytische Hydrierung in die 2'-Hydroxyhomoisoflavanone **4a-e** (vgl. Tab. 3) und dann durch  $\text{NaBH}_4$  in die Chromanole **5a-e** umgewandelt und schließlich durch Erhitzen in 50proz. AcOH zu den Homopterocarpanen **6a-f** cyclisiert (vgl. Tab. 4 und Tab. 2).

Nach dem Schema B wird **3a-c** durch Einwirkung von  $\text{H}_2\text{O}_2$  in **7a-b** umgewandelt, in zwei Stufen zu Dihydroxychromanol reduziert und mit 50proz. AcOH zu **10a-c** cyclisiert. Die Struktur der neuen Heterozyklen wurde durch massenspektrometrische Untersuchung

Tab. 1: Benzylidenchromanone 3



Ver- bdg.	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>3'</sup>	Ausb. %	Schmp. ° (aus EtOH)	Summen- formel	Analysenwerte	
							Ber. Gef.	C
3a	H	H	H	80	112–114	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> (342.1)	80.7	5.30
							80.8	5.23
3b	H	OCH <sub>3</sub>	H	81	103–104	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub> (372.2)	77.4	5.41
							77.4	5.54
3c	H	H	OCH <sub>3</sub>	75	76–78	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub> (372.2)	77.4	5.41
							77.3	5.18
3d	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	78	151–153	C <sub>29</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub> (418.2)	83.2	5.33
							83.2	5.32
3e	H	CH <sub>3</sub>	H	85	114–116	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub> (356.2)	80.9	5.66
							80.9	5.62
3f	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	80	72–74	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> O <sub>5</sub> (402.2)	74.6	5.51
							74.6	5.46

von **6a** und **10a** geklärt: ihr Fragmentationsschema ist in Übereinstimmung mit dem von in der Literatur<sup>6)</sup> beschriebenen strukturähnlichen Verbindungen.

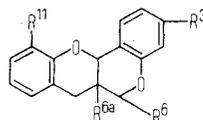
Von den stereochemischen Problemen hinsichtlich einiger Stufen der Synthesen sind nur die in bezug auf die Endprodukte **6** und **10** durch Untersuchungen der NMR-Spektren abgeklärt worden. Beide Verbindungen zeigen zwei chirale Zentren C-6a und C-12a, in denen die Substituenten am Brückenkopf *cis* oder *trans* Konfiguration aufweisen können. In den Endstufen der Reaktion war es möglich, nur ein einziges Produkt zu isolieren, dessen *cis* Konfiguration wie folgt festgestellt wurde: für **6a** ist laut Karplus' Gesetz der Wert der Kopplungskonstante zwischen den 6a und den 12a Protonen mit 2.7 Hz für das *cis* Isomer (Diederwinkel 60°) in gutem Einklang, während für das *trans* Isomer (Diederwinkel-180°) deutlich höhere Werte zu erwarten wären<sup>7)</sup>.

In bezug auf **10** stützt sich die Zuordnung der *cis* Konfiguration auf die Betrachtung, daß zwischen dem C-6a Proton und dem C-12a Proton eine kleine zick-zackförmige planare Kopplung ( $J = 1.5$  Hz) besteht, die das H—C<sub>6</sub>—C<sub>6a</sub>—C<sub>12a</sub>—H Fragment betrifft und nur mit dem *cis* Isomer (nach Dreiding's Modell) möglich ist.

Zunächst haben wir die Reaktivität von **6a** nach dem Reaktionsschema der Pterocarpaceen geprüft, das Wong in seiner Monographie über Isoflavonoide erwähnt<sup>4)</sup>:

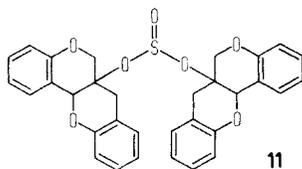
Einwirkung von HCl unter kontrollierten Bedingungen, Hydrogenolyse unter Normalbedingungen und unter Druck, Einwirkung von KNH<sub>2</sub> in flüssigem NH<sub>3</sub>.

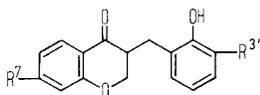
Tab. 2: Homopterocarpane 6 und Homopterocarpanole 10



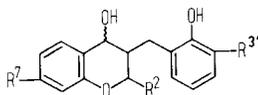
Ver- bdg.	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>6a</sup>	Ausb. %	Schmp. <sup>o</sup> (umkrist. aus)	Summen- formel	Analysenwerte Ber. Gef.	
								C	H
6a	H	H	H	H	75	91–92 (AcOH/H <sub>2</sub> O)	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> (238.1)	80.6 80.7	5.93 5.76
6b	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	65	104–105 (EtOH)	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub> (268.1)	76.1 76.0	6.01 6.06
6c	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	75	82–84 (MeOH)	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub> (268.1)	76.1 76.2	6.01 6.12
6d	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H	80	102–104 (EtOH)	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub> (298.1)	72.5 72.3	6.08 6.10
6e	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	80	164–166 (AcOH/H <sub>2</sub> O)	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> (314.1)	84.0 84.1	5.77 5.62
6f	CH <sub>3</sub>	H	H	H	70	81–84 (MeOH/H <sub>2</sub> O)	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub> (252.1)	80.9 80.8	6.40 6.31
10a	H	H	H	OH	75	89–91 (Ligroin)	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> (254.1)	75.6 75.4	5.55 5.42
10b	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OH	75	158–161 (Ligroin)	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub> (314.1)	68.8 68.6	5.77 5.60
10c	H	H	OCH <sub>3</sub>	OH	70	79–81 (Ligroin)	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub> (284.1)	71.8 71.7	5.68 5.60

In allen diesen Reaktionen wird **6a** unverändert wiedergewonnen, was dessen unterschiedliche Reaktivität klar beweist. Weiter haben wir die Umwandlung **10a** → **6a** durch Dehydratisierung und darauffolgende Reduktion versucht; trotz Anwendung der verschiedensten Entwässerungsmittel, insbesondere der für die angularen Hydroxyle der Steroid-Reihe, ist der Versuch nicht gelungen. Es scheint uns aber interessant, berichten zu können, daß die Isolierung und Identifizierung des Schwefligsäure-Esters **11** durch Einwirkung von SOCl<sub>2</sub> möglich war.

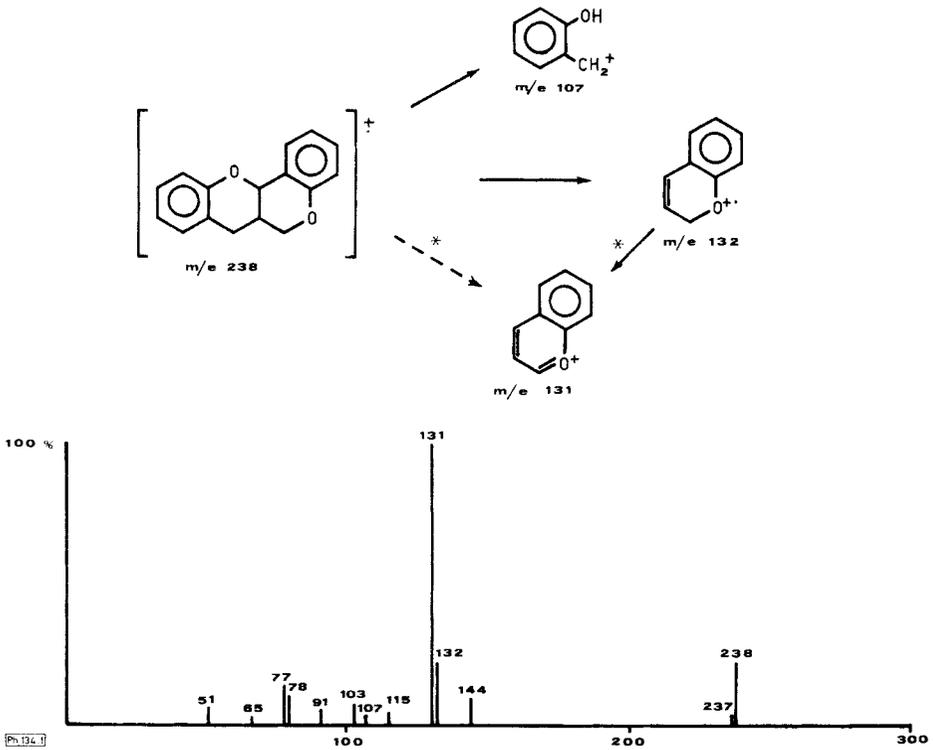


**Tab. 3:** 2'-Hydroxyhomoisoflavanone 4

Verbdg.	R <sup>7</sup>	R <sup>3'</sup>	Ausb. %	Schmp.° (umkrist. aus)	Summen- formel	Analysewerte	
						Ber. Gef.	C H
4a	H	H	65	105–108 (Ligroin)	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> (254.1)	75.6 75.6	5.56 5.52
4b	CH <sub>3</sub>	H	70	135–136 (Benzol)	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub> (284.1)	71.8 71.7	5.68 5.72
4c	H	OCH <sub>3</sub>	75	86–87 (Benzol/ Ligroin)	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub> (284.1)	71.8 71.9	5.68 5.75
4d	CH <sub>3</sub>	H	75	106–107 (Ligroin)	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub> (268.1)	76.1 76.1	6.01 6.11
4e	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	80	123–126 (Ligroin)	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub> (314.1)	68.8 68.7	5.77 5.71

**Tab. 4:** 2'-Hydroxychromanole 5

Verbdg.	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>3'</sup>	Ausb.	Schmp.° (umkrist. aus Benzol)	Summen- formel	Analysewerte	
							Ber. Gef.	C H
5a	H	H	H	75	124–126	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub> (256.1)	75.0 74.8	6.30 6.20
5b	H	H	OCH <sub>3</sub>	80	157–158	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub> (286.1)	71.3 71.4	6.34 6.42
5c	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	75	171–172	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub> (338.2)	79.5 79.5	6.07 6.10
5d	H	CH <sub>3</sub>	H	80	147–149	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> (270.1)	75.5 75.6	6.72 6.80
5e	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	85	162–165	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> O <sub>5</sub> (316.2)	68.3 68.5	6.38 6.45



**Abb. 1:** Massenspektrum von **6a**

Das Protonenspektrum dieser Verbindung bei Raumtemperatur (100 MHz) läßt im aliphatischen Teil für jeden der zwei Homopterothecan-Kerne recht verschiedenartige Systeme erkennen. Für **11** ist demnach das Vorhandensein eines günstigeren Konformers zu vermuten, in dem die aliphatischen Protonen der beiden Kerne in verschiedenen Umgebungen vorzufinden sind.

Dem italienischen Consiglio Nazionale delle Ricerche danken wir für die Unterstützung unserer Arbeit.

### Experimenteller Teil

Um unnötige Wiederholungen zu vermeiden, werden nur einige Synthesebeispiele beschrieben; für die restlichen Produkte wird auf die entsprechende Tabelle verwiesen.

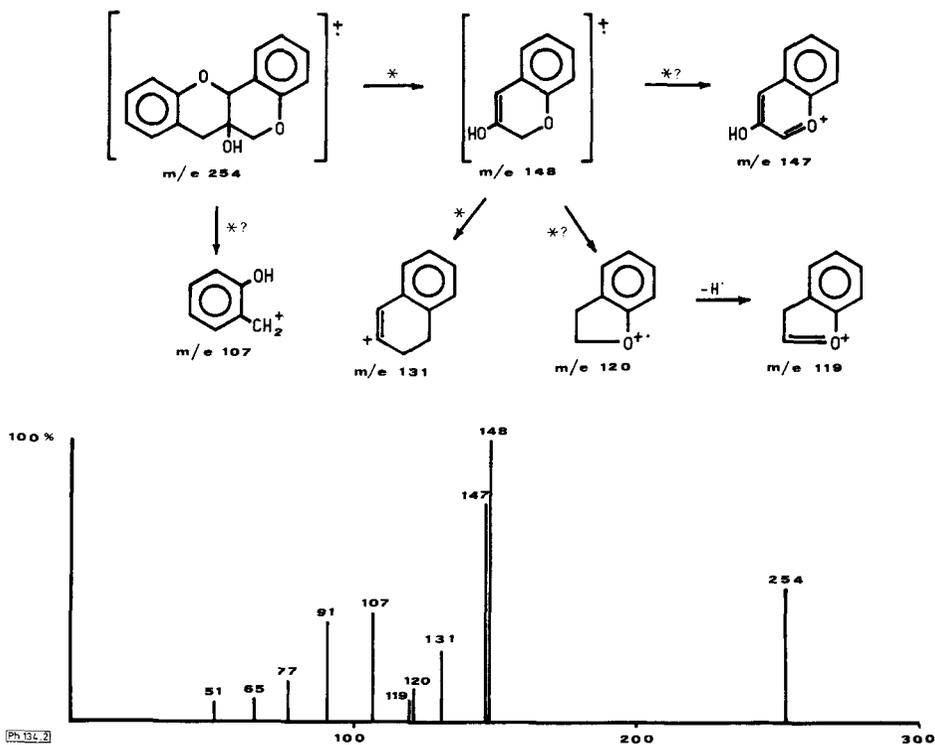


Abb. 2: Massenspektrum von 10a

### 3-(2-Benzyloxybenzyliden)-chroman-4-on (1a)

Aus 14.8 g Chroman-4-on und 22.5 g 2-Benzyloxybenzaldehyd in absol. Ethanol mit trockenem HCl-Gas bei 0°. Versuchsdauer 30 min.. Ausb. 26.8 g (80 %), gelbe Kristalle aus wenig EtOH; Schmp. 112–114°.  $C_{23}H_{18}O_3$  (342.1) Ber.: C 80.7 H 5.30 Gef.: C 80.8 H 5.23.

### 3-(2-Hydroxybenzyl)-chroman-4-on (4a)

Die Lösung von 27.6 g 1a in 300 ml THF wurde über 10proz. Pd/C bis zum Aufhören der Wasserstoff-Aufnahme hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat destilliert. Der Rückstand liefert aus Ligroin 13.5 g (65 %) kristallines Produkt mit Schmp. 105–108°.  $C_{16}H_{14}O_3$  (254.1). Ber.: C 75.6 H 5.56; Gef.: C 75.6 H 5.62.

### 3-(2-Hydroxybenzyl)-chroman-4-ol (5a)

Die Lösung von 13 g 4a in 250 ml Ethanol wurde mit 3.77 g  $NaBH_4$  unter Rühren portionsweise versetzt und nach 3 h verdampft. Der Rückstand wurde mit verd. HCl versetzt und abgesaugt. Ausb.

10 g (75 %) weißes Produkt, Schmp. 124–126° (Benzol).  $C_{16}H_{16}O_3$  (256.1). Ber.: C 75.0 H 6.30; Gef.: C 74.8 H 6.20.

(±) *cis* 6a,12a-Dihydro-6H,7H-[1]-benzopyran-[4,3-b]-[1]-benzopyran (**6a**) (Homopterocarpan)

Die Lösung von 9.5 g **5a** in 250 ml 50proz. AcOH wurde 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Stehenlassen in der Kälte wurde der Niederschlag mit Wasser gewaschen. Ausb. 6.6 g (75 %) weißes, kristallines Produkt vom Schmp. 91–92° (50proz. AcOH).  $C_{16}H_{14}O_2$  (238.1) Ber.: C 80.6 H 5.93; Gef.: C 80.7 H 5.76.

3-(2-Benzyloxybenzyl)-3 $\alpha$ -oxidochroman-4-on (**7a**)

Die Lösung von 12.1 g **1a** in 600 ml MeOH/Aceton (1 : 4) wurde mit  $H_2O_2$  (30 %, 65 ml) und 100 ml 2N-NaOH unter Rühren versetzt. Nach Stehenlassen über Nacht wurde das abgeschiedene Produkt aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 12.5 g (98 %), farblose Kristalle; Schmp. 124–126°.  $C_{23}H_{18}O_4$  (358.1) Ber.: C 77.1 H 5.07; Gef.: C 77.2 H 5.31.

3-(2-Benzyloxy-3-methoxybenzyl)-3 $\alpha$ -oxidochroman-4-on (**7b**)

Wie vorstehend beschrieben aus 3.72 g **1c**. Ausb. 3.68 g (95 %), farblose Kristalle; Schmp. 79–81° (EtOH).  $C_{24}H_{20}O_5$  (388.1) Ber.: C 74.2 H 5.19; Gef.: C 74.3 H 5.25.

3-(2-Benzyloxybenzyl)-3 $\alpha$ -oxidochroman-4-ol (**8a**)

In eine Suspension von 9 g **7a** in 200 ml iso-PrOH wurden 2.36 g  $NaBH_4$  portionsweise unter Rühren eingetragen. Nach Stehenlassen unter Rühren für 12 h wurde die Mischung mit Wasser verdünnt und das abgeschiedene Produkt aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 7.3 g (80 %) farblose Kristalle, Schmp. 103–104°.  $C_{23}H_{20}O_4$  (360.2) Ber.: C 76.6 H 5.60; Gef.: C 76.5 H 5.63.

3-(2-Benzyloxy-3-methoxybenzyl)-3 $\alpha$ -oxidochroman-4-ol (**8b**)

Wie vorstehend beschrieben aus 3.88 g **7b**. Ausb. 3.12 g (80 %), farblose Kristalle, Schmp. 94–96°.  $C_{24}H_{22}O_5$  (390.2) Ber.: C 73.8 H 5.68; Gef.: C 73.9 H 5.66.

3-Hydroxy-3-(2-hydroxybenzyl)-chroman-4-ol (**9a**)

Die Lösung von 3.6 g **8a** in 60 ml THF wurde über 10proz. Pd/C bis zum Aufhören der Wasserstoff-Aufnahme hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 2.2 g (80 %), farbloses, kristallines Produkt, Schmp. 145–148°.  $C_{16}H_{16}O_4$  (272.1) Ber.: C 70.6 H 5.88; Gef.: C 70.2 H 5.65.

3-Hydroxy-7-methoxy-3-(2-hydroxy-3-methoxybenzyl)-chroman-4-ol (**9b**)

Wie vorstehend beschrieben aus 3.30 g **8c** (nicht isoliert). Ausb. 2.82 g (85 %), farblose Kristalle, Schmp. 185–188° (Benzol).  $C_{18}H_{20}O_6$  (332.2) Ber.: C 65.0 H 6.07; Gef.: C 65.0 H 6.12.

(±) *cis* 6a-Hydroxy-6H,7H,12aH-[1]-benzopyran[4,3-b]-[1]-benzopyran (**10a**) (Homopterocarpanol)

Nach der unter **6a** angegebenen Methode aus 4 g **9a** und 70 ml 50proz. AcOH 2 h unter Rückfluß. Ausb. 1.75 g (47 %) farbloses kristallines Produkt; Schmp. 92–94° (Ligroin).  $C_{16}H_{14}O_3$  (254.1). Ber.: C 75.6 H 5.55; Gef.: C 75.7 H 5.53.

**Schwefligsäuredi-(6a-hydroxy-6H,7H,12aH-[1]-benzopyran[4,3-b]-[1]-benzopyran)ester (11)**

2 g **10a** wurden in 40 ml absol. Pyridin gelöst und nach Zugabe von 5 ml  $\text{SOCl}_2$  12 h bei  $0^\circ$  gerührt, das Reaktionsgemisch wurde in Eis gegossen, das abgeschiedene Produkt getrocknet und aus Benzol-Petrolether umkristallisiert. Man erhält 1 g farbloses kristallines Produkt mit Schmp.  $173\text{--}174^\circ$ .  $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{O}_7\text{S}$  (554.3). Ber.: C 67.3 H 4.69 S 5.8; Gef.: C 69.4 H 4.75 S 5.9.

**Literatur**

- 1 P. Pfeiffer und G. Bank, J. Prakt. Chem. 151, 312 (1938).
- 2 J. Ribolleau, C. Deschamps-Vallet, D. Mohlo und C. Mentzer, Bull. Soc. Chim. Fr. 1970, 3138.
- 3 Ch. Tamm, Arzneim. Forsch. 22, 1776 (1972).
- 4 E. Wong, Fortschr. Chem. Org. Naturst. 28, 1 (1970).
- 5 E. Wong in The Flavonoids, ed. by J. B. Harborn et al., S. 743, Chapman and Hall, London 1975.
- 6 J. W. Clark-Lewis, Aust. J. Chem. 21, 3025 (1968).
- 7 L. M. Jackman und S. Sternhell, Application of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry, S. 280, Pergamon Press, Oxford 1969.

[Ph 134]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 297–300 (1980)

**New Findings in the Synthesis of Metoclopramide**

Ryszard Pakula, Karol Butkiewicz\*, Zofia Trojanowska, and Jerzy Ruszczak

Institute of Pharmaceutical Industry, Rydygiera Str. 8, 01–793 Warsaw, Poland  
Eingegangen am 13. Juni 1979

---

New technologically useful procedures for the chlorination and condensation processes in the synthesis of Metoclopramide are described. Sodium hypochlorite (or potassium perchlorate + HCl) in aq. acetic acid are used as agents for the chlorination of **1**. The condensation of **2** with **3** is carried out in the presence of acetic acid as a catalyst.

**Neue Befunde zur Synthese von Metoclopramid**

Neue technologisch nützliche Arbeitsverfahren für die Chlorierung und die Kondensation bei der Synthese von Metoclopramid werden beschrieben. Natriumhypochlorid (oder Kaliumperchlorat + HCl) werden als Chlorierungsmittel von **1** angewendet, und die Kondensation von **2** mit **3** wird in Essigsäure (als Katalysator) durchgeführt.