

– aus **4a** und 4-Nitrobenzoylchlorid in 87proz. Ausb. *1,1-Dimethyl-3-(4-nitrobenzoyloxy)-harnstoff* (**11f**), Schmp. 156–158° (Benzol), IR (KBr) 1761 u. 1650 cm^{-1} ;

– aus **4b** und 4-Nitrobenzoylchlorid in 43proz. Ausb. *1,1-Diäthyl-3-(4-nitrobenzoyloxy)-harnstoff* (**11g**), Schmp. 101–103° (Äthanol), IR (KBr) 1761 u. 1659 cm^{-1} .

– In gleicher Weise wurden 10 mMol **4a** in Gegenwart von 20 mMol TAA mit 20 mMol 4-Nitrobenzoylchlorid in 45proz. Ausb. zu *N-Dimethylcarbamoyl-N,O-bis(4-nitrobenzoyl)-hydroxylamin* (**12**) umgesetzt; Schmp. 172–174° (Benzol u. Äther), IR (KBr) 1770, 1709 u. 1701 cm^{-1} .

11a: $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ (160,2) Ber.: C 44,99; H 7,55; N 17,49. Gef.: C 44,83; H 7,59; N 17,51.

11b: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ (208,2) Ber.: C 57,68; H 5,80; N 13,46. Gef.: C 57,65; H 5,47; N 13,67.

11c: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (236,3) Ber.: C 61,00; H 6,82; N 11,86. Gef.: C 60,77; H 6,70; N 11,87.

11d: $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (242,7) Ber.: C 49,49; H 4,56; N 11,55; Cl 14,61. Gef.: C 49,65; H 4,66; N 11,63; Cl 15,28.

11e: $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (270,7) Ber.: C 53,24; H 5,58; N 10,32; Cl 13,10. Gef.: C 53,44; H 5,60; N 10,41; Cl 13,38.

11f: $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5$ (253,2) Ber.: C 47,43; H 4,38; N 16,60. Gef.: C 47,15; H 4,17; N 16,40.

11g: $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$ (281,3) Ber.: C 51,24; H 5,25; N 14,94. Gef.: C 51,65; H 5,42; N 14,62.

12: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_8$ (402,3) Ber.: C 50,75; H 3,50; N 13,92. Gef.: C 50,56; H 3,59; N 14,12.

Anschrift: Prof.Dr. G. Zinner, 33 Braunschweig, Beethovenstr. 55

[Ph 272]

F. Eiden und W. Luft

Chromonyl-(3)-methanol- und Bischromonyl-(3)-methan-Derivate

46. Mitt. über Untersuchungen an 4-Pyronen¹⁾

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München und dem Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 24. Januar 1973)

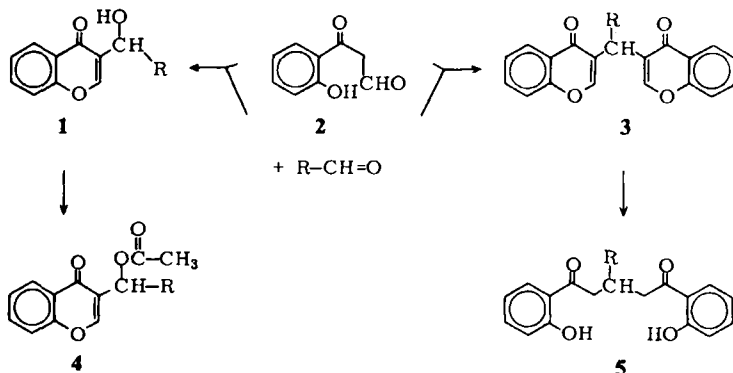
Aus o-Hydroxy- ω -formylacetophenon (**2**) und Aldehyden entstehen Chromonyl-(3)-methanol- oder Bischromonyl-(3)-methan-Derivate (**1**, **3**). Durch Hydrolyse von **3** können Bissalicyloylpropan-Derivate (**5**) erhalten werden, die sich durch Reaktion mit Dimethylformamid-dimethylacetal wieder zu **3** umsetzen lassen.

Chromonyl-(3)-methanol- and Bischromonyl-(3)-methane-derivatives

Chromonyl-(3)-methanol- and bischromonyl-(3)-methane-derivatives (**1**, **3**) were prepared from o-hydroxy- ω -formylacetophenone (**2**) and aldehydes. Hydrolysis of **3** leads to the bissalicyloylpropane-derivatives (**5**), which react with dimethylformamide-dimethylacetal to **3**.

1 45. Mitt. F. Eiden und G. Bachmann, Arch. Pharmaz. 306, 876 (1973).

o-Hydroxy- ω -formylacetophenon (2) reagiert mit Aldehyden in Pyridin (Methode A) oder verdünnter Natronlauge (Methode B) zu Chromonyl-(3)-methanol- bzw. Bischromonyl-(3)-methan-Derivaten (1 bzw. 3)²⁾.



Die Struktur von 1 und 3 wurde mit Spektren bewiesen, die der Chromonylmethanole (1) außerdem durch chemische Methoden^{2,3)}. Z.B. führt Oxidation zu 3-Acylchromonen (die sich in verschiedener Weise weiter umsetzen lassen³⁾) und es entstehen bei der Reaktion mit Acetanhydrid oder 3,5-Dinitro-benzoylchlorid die entsprechenden Ester (z.B. 4).

Wir haben nun eine Reihe weiterer Derivate von 1 und 3 hergestellt, wobei die Ausbeuten, trotz Ändern der Reaktionsbedingungen, mäßig bis schlecht blieben; Propion- und 4-Dimethylaminobenzaldehyd reagierten nicht. Die Phenyläthyl-Derivate 3d und e wurden durch katalytisches Hydrieren aus den entsprechenden Styryl-Abkömmlingen 3f (R = Styryl)²⁾ und 3c gewonnen.

Wie Tab. 1 zeigt, liegen in den IR-Spektren der Chromonylcarbinole die Pyroncarbonylbanden meistens bei etwas kleineren Wellenzahlen als die der Bischromonylmethane - wahrscheinlich bedingt durch eine Wasserstoffbrückenbindung. Die UV-Spektren der beiden Verbindungstypen sind sehr ähnlich und somit zum Unterscheiden ungeeignet.

Auch bei den NMR-Spektren ist die Lage der charakteristischen Signale ähnlich, eine Unterscheidung von 1 und 3 jedoch durch die verschiedenen Protonenverhältniszahlen möglich. Charakteristisch für die Verbindungen des Typs 1 und 3 sind die Signale der Methan-Seitenkette, der Chromon-C2- und C5-Protonen, z.B. 1b: 6,50 ppm (Methan-CH, d, J = 5 Hz), 6,60 ppm (OH, d, J = 5 Hz); 8,63 ppm (H-C2, d, J = 2 Hz); 8,37 ppm (H-C5, dd, J = 8/5 Hz). 3b: 5,43 ppm (Methan-CH, d, J = 5 Hz); 8,95 ppm (H-C2, s); 8,55 ppm (H-C5, d, J = 8 Hz).

2 F. Eiden und H. Haverland, Chem.Ber. 100, 2554 (1967); F. Eiden und H. Haverland, Arch.Pharmaz. 300, 806 (1967).

3 F. Eiden und H. Fenner, Chem.Ber. 101, 2894 (1968); F. Eiden und H. Haverland, Arch.Pharmaz. 301, 819 (1968); F. Eiden und M. Peglow, Arch.Pharmaz. 303, 825 (1970).

Tabelle 1: IR- und UV-Daten von Chromonyl-(3)-methanol- und Bischromonyl-(3)-methan-Derivaten

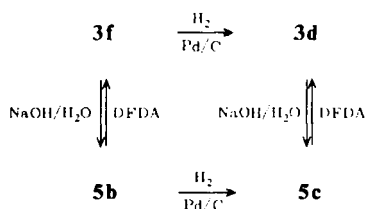
I	R	IR (KBr)		UV (Dioxan)	
		Pyron- C=O	cm ⁻¹ OH	λ max.: nm (log ε)	
a	4-Nitrophenyl-	1620	3380	306 (2,85)	293 (3,01)
b	2,4-Dinitrophenyl-	1630	3340	306 (2,92)	295 (2,97)
c	Pyridyl-(4)-	1635	3360	305 (2,84)	295 (2,81)
d	Trichlormethyl-	1625	3290	305 (2,92)	294 (2,88)
4		C(=O)OCH ₃			
a	4-Nitrophenyl-	1640	1740	304 (3,01)	293 (3,13)
b	2,4-Dinitrophenyl-	1640	1735	305 (3,00)	295 (3,05)
c	Pyridyl-(4)-	1640	1740	306 (2,90)	296 (2,86)
d	Trichlormethyl-	1645	1760	304 (2,88)	293 (2,86)
3					
a	p-Tolyl-	1635		307 (3,11)	296 (3,06)
b	2-Nitrostyryl-	1630		307 (2,89)	295 (2,88)
c	3,4-Dimethoxy-styryl-	1630		306 (3,28)	297 (3,30)
d	Phenyläthyl-	1640		307 (3,01)	295 (3,01)
e	3,4-Dimethoxy-phenyläthyl-	1645		307 (3,13)	294 (3,14)

Bei der Untersuchung der chemischen Eigenschaften der Bischromonylmethane fanden wir, daß sich **3d**, **f** und **g** (R = Phenyl)²⁾ durch mehrstdg. Erhitzen in Natronlauge in die Bissalicyloylpropan-Derivate **5a** - **c** überführen ließen.

Tabelle 2: IR- und UV-Daten der Bissalicyloylpropan-Derivate

5	R	IR (KBr)	UV (Dioxan)	
		C = O cm ⁻¹	λ max.: nm (log ε)	
a	Phenyl-	1640	327 (2,91)	254 (3,32)
b	Styryl-	1630	328 (3,03)	255 (3,61)
c	2-Phenyläthyl-	1625	328 (2,92)	254 (3,32)

5b ließ sich katalytisch zu **5c** hydrieren. Durch Reaktion mit Dimethylformamid-dimethylacetal (DFDA) entstanden aus **5b** und **c** wiederum die Bischromonylmethane **3f** und **d**.



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

Beschreibung der Versuche

Allgemeine Angaben²⁾.

Darstellung der Chromonyl-(3)-methanol- und Bischromonyl-(3)-methan-Derivate (1 bzw. 3)

Methode A: 1,6 g (0,01 Mol) **2** und 0,01 Mol Aldehyd (frisch unter N₂ destilliert) wurden in 25 ml Pyridon (getrocknet, destilliert) 14 Tage stehengelassen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels i.Vak. wurde mit Ligroin gefällt, der Niederschlag abgesaugt und umkristallisiert.

Methode B: 1,6 g (0,01 Mol) **2** wurden in 10 ml Methanol gelöst und langsam unter Rühren zu einer Mischung von 0,01 Mol Aldehyd in 5 ml Methanol und 0,1 g NaOH in 6 ml Wasser und 8 ml Methanol getropft. Nach 6stdg. Rühren wird wenig Wasser zugesetzt, weitere 2 Std. gerührt und schließlich bei 5° über Nacht stehengelassen. Der Niederschlag wird abgesaugt und umkristallisiert.

Darstellung der Chromonyl-(3)-acetoxymethane **4** durch Acetylieren von **1**

Die Methanol-Derivate (**1**) werden in Acetanhydrid unter Zusatz von wenig wasserfreiem Natriumacetat 2 Std. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Es wurde dann auf Eis gegossen, abgesaugt, getrocknet und umkristallisiert.

Hydrierung von **3f** und **c** sowie **5b** zu **3d** und **e** sowie **5c**

1 mMol Substanz wurde in 50 ml Dioxan gelöst und mit 150 mg Pd/Kohle (10 %) hydriert. Nach dem Filtrieren wurde die Lösung i.Vak. eingeeengt und mit Petroläther versetzt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, getrocknet und umkristallisiert.

Darstellung der 1,3-Bissalicoylpropan-Derivate **5a**, **b**, **c** durch Hydrolyse von **3d**, **f**, **g**

Je 2 mMol **3d**, **f**, **g** wurden in einem Gemisch von 2 g NaOH, 5 ml Wasser, 35 ml Äthanol und 10 ml Dioxan rückfließend erhitzt. Die Lösung wurde nach dem Erkalten mit Methylenchlorid extrahiert, dann angesäuert und wiederum mit Methylenchlorid extrahiert. Dieser Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und mit Petroläther versetzt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, getrocknet und umkristallisiert.

Darstellung der Bischromonymethane **3f** und **d** aus den Bissalicoylpropan-Derivaten **5b** und **c**

2 mMol **2b** bzw. **c** wurden in 10 ml Xylol (absol.) gelöst, mit 0,65 ml (4,8 mMol) N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal versetzt und 3 Std. auf 120 bis 130°, dann 30 Min. auf 150 bis 160° unter Rühren erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde Petroläther zugesetzt und gerührt, bis nichts mehr ausfiel. Dann wurde abgesaugt, der Niederschlag 30 Min. in 90proz. Essigsäure auf 100 bis 110° erhitzt, in Wasser gegossen, wiederum abgesaugt und wie angegeben umkristallisiert. Ausbeute: **3f** = 60, **3d** = 76 % d.Th.

Chromonyl-(3)-methanole (1), Chromonyl-(3)-acetoxymethane (4) und Bischromonyl-(3)-methane (3)

Substanz Summenformel Mol.-Gew. Ber. M.S. Gef.	Methode (Ausbeute % d.Th.)	Schmp. ^o (Lösungs- mittel)	Elementaranalysen %			Ber. Gef.
			C	H	N	
1a <chem>C16H11NO5</chem> 297,3 297	A (7) B (64)	196–197 (Acetonitril)	64,65 64,91	3,73 4,00	4,71 4,88	
1b <chem>C16H10N2O7</chem> 342,3 342	A (22)	213 (Zers.) (Acetonitril)	56,12 56,40	2,94 3,04	8,18 7,88	
1c <chem>C15H11NO3</chem> 253,3 253	A (11)	181–183 (Zers.) (Acetonitril)	71,13 70,89	4,35 5,12	5,54 5,61	
1d <chem>C11H7Cl3O3</chem> 293,5 293	A (20)	171–172 (Toluol)	45,51 45,27	2,51 2,56	Cl: 36,30 36,14	
4a <chem>C18H13NO6</chem> 339,3		135–136 (Propanol)	63,72 64,08	3,86 3,92	4,13 4,08	
4b <chem>C18H12N2O8</chem> 384,3		213–214 (Zers.) (Benzol/Petrol- äther)	56,20 56,25	3,14 3,10	7,28 7,25	
4c <chem>C17H13NO4</chem> 295,3		128–131 (Ligroin/Propanol)	69,14 68,84	4,43 4,76	4,75 4,57	
4d <chem>C13H9Cl3O4</chem> 335,5		170–171 (Propanol/Petrol- äther)	46,50 46,54	2,71 2,77	Cl: 31,73 31,74	
3a <chem>C26H18O4</chem> 394,4 394	A (15)	235–236 (Toluol)	79,20 78,85	4,60 4,43		

Substanz Summenformel Mol.-Gew. Ber. M.S. Gef.	Methode (Ausbeute % d. Th.)	Schmp. ^o (Lösungs- mittel)	Elementaranalysen %			Ber. Gef.
			C	H	N	
3b <chem>C27H17NO6</chem> 451,5 451	A (12)	215 (Zers.) (Acetonitril)	71,83 71,72	3,80 4,22	3,11 2,89	
3c <chem>C29H22O6</chem> 466,5 466	B (20)	195–197 (Acetonitril)	74,66 74,41	4,76 4,89		
3d <chem>C27H20O4</chem> 408,5 408	Katal. Hydrieren von 3f (90)	154–156 (Ligroin/Benzol)	79,40 79,44	4,92 5,32		
3e <chem>C29H24O6</chem> 468,5 468	Katal. Hydrieren von 3c (85)	162–164 (Ligroin/Toluol)	74,36 74,33	5,16 5,16		

1.3-Bissalicyloyl-propane (5)

Substanz Summenformel Mol.-Gew. Ber. M.S. Gef.	Schmp. ^o (Lösungs- mittel) Ausbeute % d.Th.	Elementaranalysen %		Ber. Gef.
		C	H	
5a <chem>C23H20O4</chem> 360,4 360	113–115 (Ligroin) 52	76,65 76,68	5,58 5,75	
5b <chem>C25H22O4</chem> 386,4 386	102–104 (Benzol/ Ligroin) 42	77,74 77,75	5,73 6,14	
5c <chem>C25H24O4</chem> 388,5 388	90–91 (Ligroin) 77	77,30 77,75	6,23 6,14	