

# Bischromonylaren-dicarbonsäuren

Gotthard Wurm\* und Dorothea Schnetzer

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

Eingegangen am 6. März 1992

1978 beschrieben *Chang* und *Hsu*<sup>5)</sup> die Synthese der Bischromonylbenzoldicarbonsäure **8a** durch SeO<sub>2</sub>-Oxidation der Chalkoncarbonsäure **3a**, die durch *Claisen-Schmidt*-Kondensation (CSK) aus **1a** und **2** zugänglich sein sollte. Bei der Nachsynthese durch uns zeigte sich, daß die CSK zu einem nicht trennbaren Mehrkomponentengemisch führt, in dem **3a** nur Nebenprodukt ist. Die rationellen Synthesen von **7a-c** sowie **8a-b** führten wir daher über *Baker-Venkataraman*-Umlagerungen der aus **1b** und **4a-c** zugänglichen Ester **5a-c** durch. Die neuen Flavone sind extrem schwerlösliche Verbindungen.

Nachdem wir 1970 die Stoffgruppe der symmetrischen Bischromonylbenzole<sup>1)</sup> und 1988 die unsymmetrischen Analoga<sup>2)</sup> erstmals beschrieben hatten, wollten wir im Kontext mit unseren Arbeiten über antianaphylaktisch wirkende Flavon-6-carbonsäurederivate<sup>3,4)</sup> auch symmetrische Bischromonylbenzoldicarbonsäurederivate synthetisieren. Diese Verbindungsklasse enthält planare Analoge zum prophylaktisch antianaphylaktisch wirksamen Bischromonyldicarbonsäure-Derivat Cromoglicinsäure (INN).

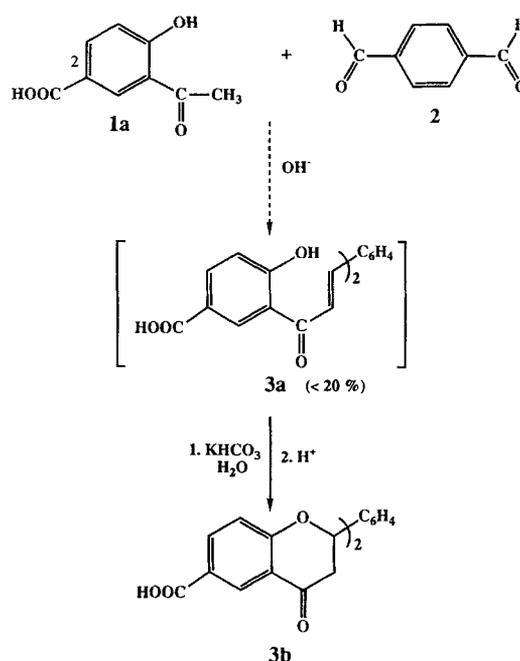
Bei Durchsicht der Literatur zeigte sich, daß entspr. Verbindungen von einer chinesischen Arbeitsgruppe<sup>5)</sup> bereits hergestellt worden waren. Bei der Nachsynthese mußten wir allerdings feststellen, daß die beschriebenen Stoffe nicht im Einklang mit den zugeordneten Strukturen stehen können bzw. weder einheitlich noch rein waren. Wir haben deshalb einige dieser und neue Verbindungen auf anderem Weg definiert, einheitlich und rein synthetisiert.

Die chinesischen Autoren starteten ihre Synthese mit der *Claisen-Schmidt*-Kondensation der 2'-Hydroxyacetophenoncarbonsäure **1a** und Therephtaldehyd (**2**). Das entstandene "Bischalkon" **3a** wurde einerseits durch SeO<sub>2</sub>-Oxidation zum entspr. Flavon und andererseits durch *Algar-Flynn-Oyamada*-Oxidation zum analogen Flavonolderivat umgesetzt. Die beschriebenen Substanzen entsprechen weder mit den angegebenen Farben den Erwartungen, noch stimmen sie in ihren Schmelzpunkten mit den von uns hergestellten Verbindungen überein. Als analytische Daten wurden lediglich Elementaranalysen und IR-Spektren publiziert.

Setzt man **1a** und **2** (Schema 1) unter den Bedingungen der *Claisen-Schmidt*-Kondensation um, so werden die Edukte zwar quantitativ verbraucht, es entsteht jedoch ein untrennbares Produktgemisch aus mindestens acht Komponenten. Um festzustellen, ob das gesuchte Chalkon **3a** überhaupt im Reaktionsgemisch enthalten ist, wurde der Reaktionsansatz in KHCO<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O erwärmt und die klare Lösung nach dem Erkalten angesäuert. Das Präzipitat wurde an-

## Bischromonylarene-dicarboxylic Acids

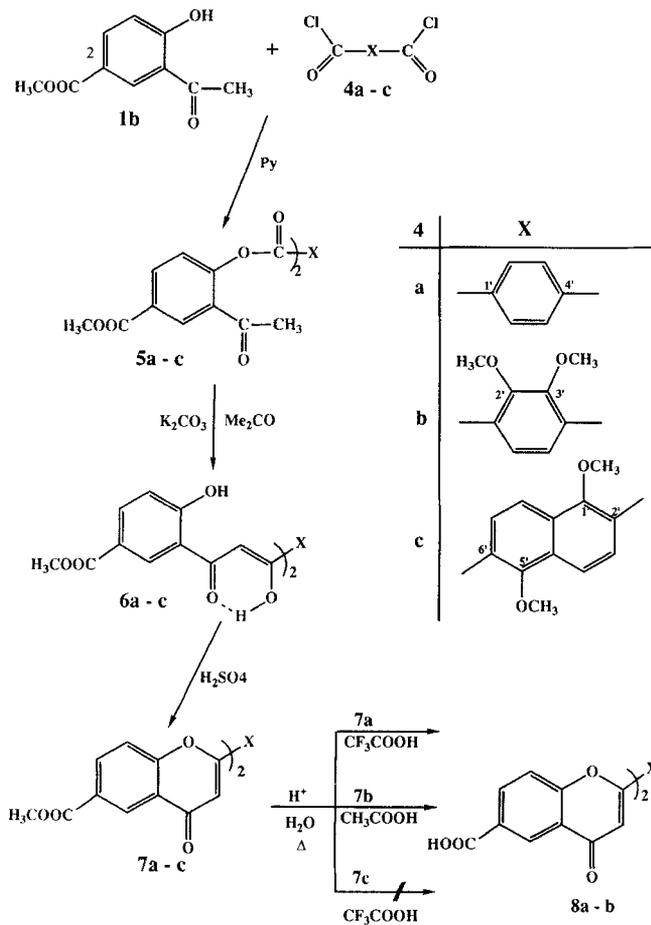
In 1978 *Chang* and *Hsu*<sup>5)</sup> published the synthesis of the bischromonylbenzene-dicarboxylic acid **8a** by SeO<sub>2</sub> oxidation of the chalcone-carboxylic acid **3a**. They claimed to have prepared **8a** by *Claisen-Schmidt* condensation (CSC) of **1a** and **2**. When we tried to repeat their synthetic procedure we observed that CSC leads to a complex mixture which could not be separated, **3a** being a by-product, only. We therefore synthesized **7a-c** and **8a-b** effectively by *Baker-Venkataraman* rearrangement of the esters **5a-c**, prepared from **1b** and **4a-c**. The new flavones are compounds of extremely low solubility.



Schema 1

schließend 1. mit Aceton, 2. mit Ethanol in der Siedehitze extrahiert. Der verbleibende gelbliche Rückstand ließ sich nicht umkristallisieren, die spektroskopische Analyse zeigte jedoch, daß es sich um eine weitestgehend einheitliche und reine Verbindung handelt, die mit dem Flavanon **3b** identisch ist.

Für eine rationelle Synthese von Flavoncarbonsäurederivaten des Typs **7** (Schema 2) kam der Weg über die Chalkon-Zwischenstufe **3a** nicht in Frage. Wir entschieden uns



Schema 2

als Methode für die *Baker-Venkataraman-Umlagerung* (BV-U, Schema 2). Ausgangskomponenten waren der Carbonsäureester **1b** und die symmetrischen Arendicarbonylchloride **4a-c**. BV-U der Bisester **5a-c** lieferte in guten Ausb. die  $\beta$ -Hydroxychalkone (enolisierte  $\beta$ -Diketone) **6a-c**, die sich z.T. kristallisiert (**6b-c**), aber auch als Rohprodukt (**6a**) auf konventionellem Weg zu den Flavoncarbonsäuremethylestern **7a-c** cyclisieren ließen. Während **7a-b** säurekatalytisch in den hochpolaren Lösemitteln  $\text{CH}_3\text{COOH}$  bzw.  $\text{CF}_3\text{COOH}$  mit 50 proz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  zu den gesuchten Carbonsäuren **8a-b** hydrolysiert wurden, gelang dies mit **7c** mangels Löslichkeit unter den Reaktionsbedingungen nicht mehr. - Wegen ihrer extrem geringen Löslichkeit unter physiologischen Bedingungen konnten **8a-b** im PCA-Test pharmakologisch nicht geprüft werden.

## Experimenteller Teil

### Allgemeine Angaben

Schmp.: Linström-Apparatur (nicht korr.).- IR-Spektren: Gitterspektrophotometer 421 (Perkin-Elmer).- MS: Spektrometer MAT CH 7 (Varian).-

<sup>a)</sup> Auch nach weiteren Umfällungen differierte der C-Wert der Elementaranalyse um - (1.5 - 2) % absolut.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektren: Spektrometer WM 250 (Bruker), TMS inn. Stand.-Elementaranalysen: Elemental Analyser 240 B (Perkin Elmer).- Temp. in °C.

### 1,4-Bis-(4-oxochroman-2-yl)-benzol-6,6-dicarbonsäure (**3b**)

Die Lösung von 0.02 mol **1a**<sup>3)</sup> und 0.01 mol **2** in 100 ml MeOH wird mit 20 ml 50 proz. KOH 24 h bei RT stehengelassen. Der auf 0° abgekühlte Ansatz wird in die eisgekühlte Mischung aus 50 ml konz. HCl und 250 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gegossen, die gelbe Fällung wird abgenutscht und mit Wasser gewaschen.- 1 g des getrockneten Niederschlags wird in 200 ml 5 proz.  $\text{KHCO}_3$ -Lösung unter Erwärmen gelöst und der trübe Ansatz filtriert. Nach Ansäuern der klaren Lösung mit  $\text{H}_2\text{SO}_4$  fällt ein blaßgelber Niederschlag aus, der mit Wasser neutral gewaschen wird. Das feinpulverisierte Präzipitat wird zunächst mit heißem Aceton und danach mit heißem Ethanol extrahiert. Der verbleibende gelbliche Rückstand (~ 20%) läßt sich nicht umkristallisieren<sup>4)</sup> und zersetzt sich oberhalb 260°. Die spektroskopischen Daten zeigen, daß die Substanz eine einheitliche Verbindung ist:  $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{O}_8$  (458.4). MS (70 eV):  $m/z = 458$  (34%,  $\text{M}^+$ ), 44 (100,  $\text{CO}_2^+$ ).- IR (KBr): 3300-2400 [COOH]; 1710; 1660 [CO]  $\text{cm}^{-1}$ .- <sup>1</sup>H-NMR ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 8.37 (d; 2H,  $J = 2.2$  Hz, H-5), 8.13 (dd; 2H,  $J_1 = 8.7$  Hz,  $J_2 = 2.2$  Hz, H-7), 7.65 (s; 4H, H-2',3',5',6'), 7.23 (d; 2H,  $J = 8.7$  Hz, H-8), 5.85 (dd; 2H,  $J_1 = 12.8$  Hz,  $J_2 = 3$  Hz, H-2), 3.38 (dd; 2H,  $J_1 = 16.8$  Hz,  $J_2 = 12.8$  Hz, H-3), 2.94 (dd; 2H,  $J_1 = 16.8$  Hz,  $J_2 = 3$  Hz, H-3).

### Ester **5a-c**

Suspensionen von 0.01 mol **1b**<sup>6)</sup> in 100 ml Aceton und 10 g  $\text{K}_2\text{CO}_3$  werden unter Rühren bei RT langsam tropfenweise mit den Lösungen von 0.005 mol **4a,b**<sup>1)</sup> oder **c**<sup>7)</sup> in 30 ml Aceton versetzt. Nach weiteren 10 h Reaktionsdauer werden die Ansätze auf 20 g Eis und 50 ml konz. HCl gegossen. Im Falle von **5a-b** wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die Extrakte werden mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen und mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Der bei **5c** anfallende Niederschlag ist kristallin, er wird abgenutscht und mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen.

### Bis-(2-acetyl-4-methoxycarbonylphenyl)-terephthalat (**5a**)

Ausb. 88%, farblose Nadeln (Eisessig), Schmp. 238-239°.-  $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{O}_{10}$  (518.5) Ber. C 64.9 H 4.28 Gef. C 64.8 H 4.51.- MS (70 eV):  $m/z = 518$  (2%,  $\text{M}^+$ ), 325 (100,  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{O}_6^+$ ).- IR (KBr): 1740; 1720 [CO-Ester]; 1690 [CO-Keton]  $\text{cm}^{-1}$ .- <sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.5 (d; 2H,  $J = 2$  Hz, H-3), 8.3 (s; 4H, H-2',3',5',6'); 8.2 (dd; 2H,  $J_1 = 8.7$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, H-5); 7.3 (d; 2H,  $J = 8.7$  Hz, H-6); 4.0 (s; 6H, 2  $\text{OCH}_3$ ); 2.6 (s; 6H, 2  $\text{CH}_3$ ).

### Bis-(2-acetyl-4-methoxycarbonylphenyl)-2,3-dimethoxyterephthalat (**5b**)

Ausb. 52%, farblose Nadeln (Ethanol), Schmp. 148°.-  $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{O}_{12}$  (578.5) Ber. C 62.3 H 4.53 Gef. C 62.4 H 4.45.- MS (70 eV):  $m/z = 578$  (1%,  $\text{M}^+$ ), 385 (100,  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{O}_8^+$ ).- IR (KBr): 1760; 1720 [CO-Ester]; 1690 [CO-Keton].- <sup>1</sup>H-NMR ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 8.51 (d; 2H,  $J = 3$  Hz, H-3), 8.27 (dd; 2H,  $J_1 = 8.4$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, H-5), 7.9 (s; 2H, H-5',6'), 7.6 (d; 2H,  $J = 8.4$  Hz, H-6), 3.94 (s; 12 H, 4  $\text{OCH}_3$ ), 2.62 (s; 6H, 2  $\text{CH}_3$ ).

### 2,6-Bis-(2-acetyl-4-methoxycarbonylphenyl)-1,5-dimethoxynaphthalindicarboxylat (**5c**)

Ausb. 79%, farblose Nadeln (Eisessig), Schmp. 216°.-  $\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{O}_{12}$  (628.6) Ber. C 65.0 H 4.49 Gef. C 65.0 H 4.39.- MS (70 eV):  $m/z = 628$  (5%,  $\text{M}^+$ ), 435 (100,  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{O}_8^+$ ).- IR (KBr): 1730 [CO-Ester]; 1690 [CO-Keton].- <sup>1</sup>H-NMR ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 8.52 (d; 2H,  $J = 2.1$  Hz, H-3), 8.28 (dd; 2H,  $J_1 = 8.4$  Hz,  $J_2 = 2.1$  Hz, H-5), 8.21 (s; 4H, H-3',4',7',8'), 7.66 (d; 2H,  $J = 8.4$  Hz, H-6), 4.08 (s; 6H, 2  $\text{OCH}_3$ ), 3.94 (s; 6H, 2  $\text{OCH}_3$ ), 2.63 (s; 6H, 2  $\text{CH}_3$ ).

***β*-Hydroxychalkone 6a-c**

2 g der Ester **5a-b** und 5 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> werden in 100 ml Aceton - **5c** in 100 ml Aceton und 50 ml DMF - 8 h unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen werden die Ansätze auf 50 ml konz. HCl und 250 ml Eis gegossen. Die gelben Präzipitate werden abgenutscht, mit H<sub>2</sub>O gewaschen und getrocknet.

**6a** (Ausb. 74%) ließ sich nicht kristallisieren und wurde als Rohprodukt direkt zu **7a** umgesetzt.

**Dimethyl-1',4'-bis-[2-(2-hydroxybenzoyl)-1-hydroxyvinyl]-2',3'-dimethoxybenzol-5,5-dicarboxylat (6b)**

Das Rohprodukt wird 1. aus n-Butanol und 2. aus Eisessig kristallisiert, Ausb. 55%, Schmp. 182°. - C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>O<sub>12</sub> (578.5) Ber. C 62.3 H 4.53 Gef. C 62.3 H 4.14. - MS (70 eV): m/z = 578 (3%, M<sup>+</sup>), 179 (100, C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>: 2-Hydroxy-5-methoxycarbonylbenzoyl). - IR (KBr): 1720 [CO-Ester], 1610 [CO-Keton] cm<sup>-1</sup>. - <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 16.8 (s; 2H, 2 OH-Enol), 11.9 (s; 2H, 2 OH-Phenol), 8.52 (d; 2H, J = 2 Hz, H-6), 8.0 (dd; 2H, J<sub>1</sub> = 8.6 Hz, H<sub>2</sub> = 2 Hz, H-4), 7.7 (s, 2H, H-5',6'), 7.6 (s; 2H, =CH-), 7.15 (d; 2H, J = 8.6 Hz, H-3), 3.96 (s; 6H, 2 OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s; 6H, 2 OCH<sub>3</sub>).

**Dimethyl-2',6'-bis-[2-(2-hydroxybenzoyl)-1-hydroxyvinyl]-1',5'-dimethoxynaphthalin-5,5-dicarboxylat (6c)**

Das Rohprodukt wurde zweimal mit Eisessig - DMF (1+1) heiß extrahiert: Ausb. 56%, zitronengelbes, kristallines Pulver, das sich > 320° zersetzt. - C<sub>34</sub>H<sub>28</sub>O<sub>12</sub> (628.6) Ber. C 65.0 H 4.49 Gef. C 64.9 H 4.33. - MS (70 eV): m/z = 628 (22%, M<sup>+</sup>), 597 (100, [M-OCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 179 (80, C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>: 2-Hydroxy-5-methoxycarbonylbenzoyl). - <sup>1</sup>H-NMR: mangels Löslichkeit war eine Aufnahme nicht möglich.

**Flavone 7a-c und 8a-b**

Jeweils 1 g **6a-b** in 10 ml Eisessig und 0.3 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> bzw. 1 g **6c** in 20 ml CF<sub>3</sub>COOH und 1 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> werden 1 h bzw. 20 min unter Rückfluß erhitzt. Die erkalteten Ansätze werden in 200 ml Eiswasser gegossen, die Präcipitate abgenutscht, mit Eisessig und H<sub>2</sub>O gewaschen und an der Luft getrocknet. - Zur Verseifung der Ester wurden jeweils 1 g **7a** in 20 ml CF<sub>3</sub>COOH und 1 g **7b** in 20 ml Eisessig mit 5 ml 50 proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 3 h bzw. 6 h unter Rückfluß erhitzt und dann mit weiteren 5 ml H<sub>2</sub>O versetzt. Die nach dem Erkalten ausgefallenen Niederschläge wurden abgenutscht, zunächst mit Eisessig und abschließend mit H<sub>2</sub>O gewaschen und schließlich an der Luft getrocknet.

**Dimethyl-1,4-bis-(4-oxo-4H-chromen-2-yl)-benzol-6,6-dicarboxylat (7a)**

Farblose Nadeln (CF<sub>3</sub>COOH + 10% H<sub>2</sub>O), Ausb. 20%. Die Substanz zersetzt sich > 360°. - C<sub>28</sub>H<sub>18</sub>O<sub>8</sub> (482.4). - MS (70 eV): m/z = 482 (100%, M<sup>+</sup>). - IR (KBr): 1725 (CO-Ester), 1630 (CO) cm<sup>-1</sup>. - <sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>COOD): δ (ppm) = 9.2 (d; 2H, J = 2 Hz, H-5), 8.77 (dd; 2H, J<sub>1</sub> = 9 Hz, J<sub>2</sub> = 2 Hz, H-7), 8.49 (s; 4H, H-2',3',5',6'), 8.1 (d; 2H, J = 9 Hz, H-8), 7.81 (s; 2H, H-3), 4.22 (s; 6H, 2 OCH<sub>3</sub>).

**1,4-Bis-(4-oxo-4H-chromen-2-yl)-benzol-6,6-dicarbon säure (8a)**

Farblose Nadeln (DMF + 5% CH<sub>3</sub>COOH), Ausb. 30%. Die Substanz zersetzt sich > 360°. - C<sub>26</sub>H<sub>14</sub>O<sub>8</sub> (454.4) Ber. C 68.7 H 3.10 Gef. C 68.9 H 2.75. - MS (70 eV): m/z = 454 (100%, M<sup>+</sup>). - IR (KBr): 3200-2700 (COOH), 1690 (CO-Carbon säure), 1630 (CO) cm<sup>-1</sup>. - <sup>1</sup>H-NMR: Mangels Löslichkeit war eine Aufnahme nicht möglich.

**Dimethyl-1',4'-bis-(4-oxo-4H-chromen-2-yl)-2',3'-dimethoxybenzol-6,6-dicarboxylat (7b)**

Farblose Nadeln (n-Butanol), Ausb. 70%, Schmp. 273-274°. - C<sub>30</sub>H<sub>22</sub>O<sub>10</sub> (542.5). - MS (70 eV): m/z = 542 (82%, M<sup>+</sup>), 179 (100, C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>: 2-Hydroxy-5-methoxycarbonylbenzoyl). - IR (KBr): 1720 (CO-Ester), 1640 (CO) cm<sup>-1</sup>. - <sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>COOD): δ (ppm) = 8.64 (d; 2H, J = 2 Hz, H-5), 8.37 (dd; 2H, J<sub>1</sub> = 8.8 Hz, J<sub>2</sub> = 2 Hz, H-7), 7.93 (d; 2H, J = 8.8 Hz, H-8), 7.84 (s; 2H, H-3), 7.0 (s; 2H, H-5',6'), 3.97 (s; 6H, 2 OCH<sub>3</sub>), 3.94 (s; 6H, 2 OCH<sub>3</sub>).

**1',4'-Bis-(4-oxo-4H-chromen-2-yl)-2',3'-dimethoxybenzol-6,6-dicarbon säure (8b)**

Farblose Nadeln (DMF + 5% CH<sub>3</sub>COOH), Ausb. 57%. Die Substanz zersetzt sich > 360°. - C<sub>28</sub>H<sub>18</sub>O<sub>10</sub> (514.4) Ber. C 65.4 H 3.53 Gef. C 65.4 H 3.23. - MS (70 eV): m/z = 514 (13%, M<sup>+</sup>), 513 (100, [M-H]<sup>+</sup>). - IR (KBr): 3300-2700 (COOH), 1700 (CO-Carbon säure), 1630 (CO) cm<sup>-1</sup>. - <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 13.41 (s; 2H, 2 COOH), 8.61 (d; 2H, J = 2.1 Hz, H-5), 8.34 (dd; 2H, J<sub>1</sub> = 8.8 Hz, J<sub>2</sub> = 2.1 Hz, H-7), 7.88 (d; 2H, J = 8.8 Hz, H-8), 7.82 (s; 2H, H-5',6'), 6.98 (s; 2H, H-3), 3.96 (s; 6H, 2 OCH<sub>3</sub>).

**Dimethyl-2',6'-bis-(4-oxo-4H-chromen-2-yl)-1',5'-dimethoxynaphthalin-6,6-dicarboxylat (7c)**

Farblose Nadeln (CF<sub>3</sub>COOH), Ausb. 25%, Schmp. 325° (Zers.). - C<sub>34</sub>H<sub>24</sub>O<sub>10</sub> (592.6) Ber. C 68.9 H 4.08 Gef. C 68.5 H 4.02. - MS (70 eV): m/z = 592 (100%, M<sup>+</sup>), 179 (60, C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>: 2-Hydroxy-5-methoxycarbonylbenzoyl). - IR (KBr): 1720 (CO-Ester), 1640 (CO) cm<sup>-1</sup>. - <sup>1</sup>H-NMR: Mangels Löslichkeit war eine Aufnahme nicht möglich.

**Literatur**

- 1 G. Wurm, H. Loth, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1970**, *303*, 428-434.
- 2 G. Wurm, M. Nordmann, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1988**, *321*, 555-558.
- 3 G. Wurm, U. Geres, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1977**, *310*, 119-128.
- 4 G. Wurm, U. Geres, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1978**, *311*, 177-183.
- 5 S.F. Chang, K.K. Hsu, *T'ai-wan K'o Hsueh* **1978**, *32*, 87-97; *Chem. Abstr.* **1979**, *91*, 91448 v.
- 6 G. Doria, C. Romeo, P. Giralaldi, F. Lauria, P. Sberze, M. Tibolla, M.L. Corno, G. Cadelli, C. Montoro, *Eur. J. Med. Chem.* **1978**, *13*, 33-39.
- 7 B. Goessler, Dissertation, Freie Universität Berlin, **1988**.

[Ph32]