

G. Wurm und H. Loth

Darstellung und Eigenschaften symmetrischer Bis(chromonyl-2)-benzolderivate*)

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin

(Eingegangen am 24. Juli 1969)

Bis(chromonyl-2)-benzolderivate sind Flavonoide mit einem B- und zwei A-Ringen. Sie wurden aus Aryldialdehyden und Aryldicarbonsäuren mit o-Hydroxyacetophenonderivaten synthetisiert. Es konnten nur 1,3- und 1,4-Bis(chromonyl-2)-benzole dargestellt werden; an Stelle der erwarteten 1,2-Verbindungen wurden Flavoncarbonsäure-2'-derivate isoliert.

Bis(chromonyl-2)-benzenes

Bis(chromonyl-2)-benzene derivatives are flavonoid compounds with one B and two A rings. They are synthesized from aryldialdehydes and aryl dicarboxylic acids with o-hydroxyacetophenone derivatives. It is only possible to prepare 1,3- and 1,4-bis(chromonyl-2)-benzenes; instead of the expected 1,2-compounds; flavone-carboxylic-acid-2'-derivatives were isolated.

Flavonderivate mit einem A- und zwei B-Ringen sind die bereits dargestellten „Diflavone“¹⁾ 2). Wir synthetisierten einen neuen Typ flavonoider Verbindungen mit einem B- und zwei A-Ringen, die Bis(chromonyl-2)-benzole.

Anlaß zur Synthese dieser Substanzklasse war die Untersuchung³⁾ der Redox-Potentiale substituierter Brenzcatechinderivate und die Feststellung, daß ein Chromonylrest das Potential stark erhöht. Es war daher von Interesse, ob ein zweiter Chromonylrest eine weitere Potentialerhöhung bewirkt.

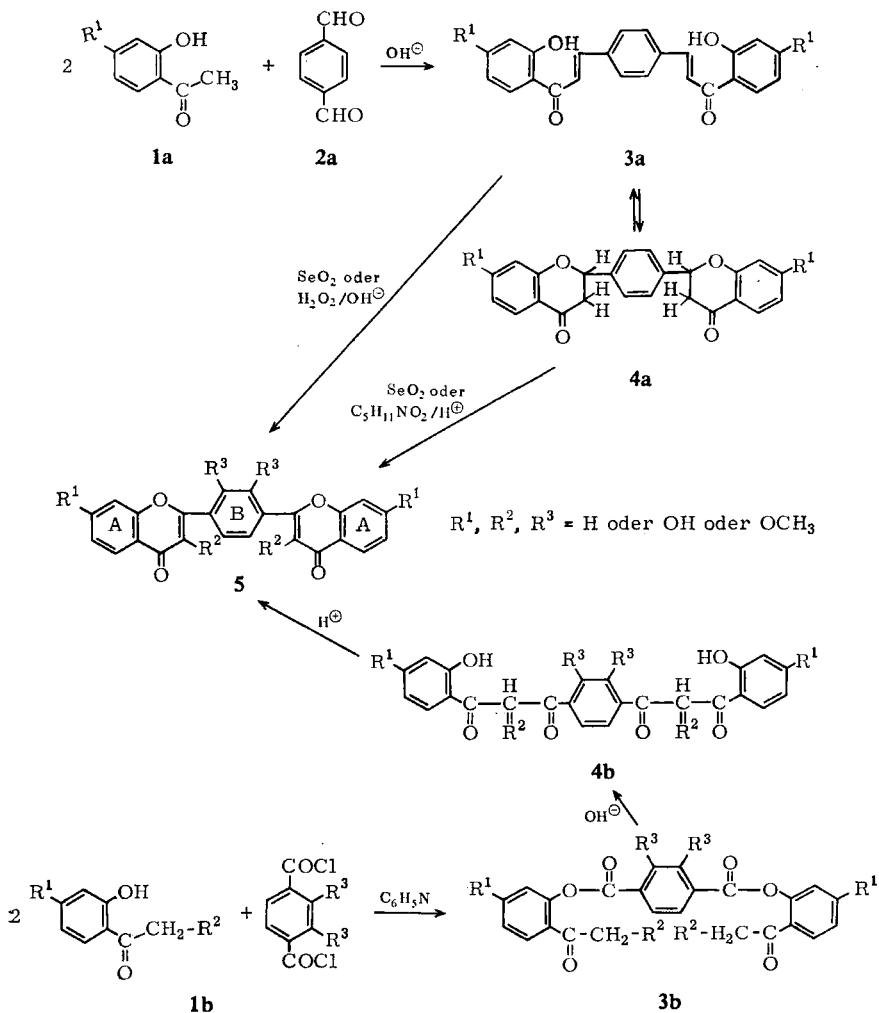
Wir haben die Synthese der symmetrischen Verbindungen, von denen 3 Isomere mit den Chromonylgruppen in o-, m- und p-Stellung am Benzolkern denkbar sind, systematisch untersucht und Substanzen vom Flavon- und vom Flavonoltyp dargestellt; wir gingen dabei auf zwei unabhängigen Wegen vor:

*) Am 5. 3. 1969 anläßlich einer Feier zum 65. Geburtstag von Prof. Dr. G. Schenck vorgetragen.

¹⁾ Ryan und O'Neill, Pr. Irish Acad. 32B, 56 (1914/16).

²⁾ H. M. Lynch, T. M. O'Toole und T. S. Wheeler, J. chem. Soc. (London) 1952, 2063.

³⁾ H. Loth und H. Diedrich, Arch. Pharmaz. 301, 103 (1968).



I. A. *Claisen-Schmidt-Kondensation* aromatischer Dialdehyde (**1a**) mit 2 Äquivalenten o-Hydroxyacetophenonderivat (**1a**) und SeO_2 - bzw. *Algar*-Oxidation der gebildeten Terephthal-bis(o-hydroxyacetophenon)-derivate (**3a**). Die nicht zu Flavonoiden zyklisierbaren Terephthal-bis(acetophenon)-derivate wurden bereits dargestellt⁴). B. SeO_2 -Oxidation oder Umsetzung mit Amylnitrit + HCl der Bis-(chromanonyl-2)-benzole (**4a**), die durch Isomerisierung der Terephthal-bis(o-hydroxyacetophenon)-derivate (**3a**) erhalten werden.

II. Veresterung aromatischer Dicarbonsäuren (**2b**) mit 2 Äquivalenten eines o-Hydroxyacetophenon- oder ω-Methoxy-o-hydroxyacetophenonderivates (**1b**),

Baker-Venkataraman-Umlagerung (B.-V.-Umlagerung) der entstandenen Bisester (**3b**) und Zyklisierung der neuen Bis(β -diketone) (**4b**). — Die in Tabelle 1 zusammengestellten Bis(chromonyl-2)-benzolderivate konnten dargestellt werden.

Die Synthese von 1,2-Bis(chromonyl-2)-benzolverbindungen ist uns nicht gelungen; ein Molekülmodell zeigte, daß ihre Existenz aus sterischen Gründen unwahrscheinlich ist. Bei der B.-V.-Umlagerung der entsprechenden Bis-ester wurden Derivate der Flavoncarbonsäure-2' isoliert; über diese neue und einfache Synthese berichten wir in Kürze.

Als Strukturbeweis für die tabellierten Verbindungen dienten neben typischen Reaktionen, Elementar- und Mol.-Gew.-Analysen, UV- und IR-Spektren und ihre Synthese auf zwei unabhängigen Wegen. — Die besondere präparative Schwierigkeit bei der Darstellung der Bis(chromonyl-2)-benzolverbindungen beruht auf ihrer geringen Löslichkeit in den meisten üblichen Lösungsmitteln, so daß die bekannten Flavonsynthesen nur unter starker Modifikation anwendbar sind.

Tabelle 1
Dargestellte Bis(chromonyl-2)-benzolderivate, () = Schulter

	Darstellung	UV-Spektrum in Dioxan		IR-Spektrum in KBr
		$\lambda_{\text{max.}}$ (nm)	log ϵ	ν_{CO} (cm ⁻¹)
1,3-Bis(chromonyl-2)-benzol	B.-V. Umlag.	253	4,55	1650 (1660)
		290	4,60	
1,4-Bis(chromonyl-2)-benzol	SeO ₂ -Oxid.	263	4,33	1650 (1660)
	B.-V.Umlag.	318	4,60	
1,4-Bis(3-hydroxychromonyl-2)-benzol	AFO-Oxid.	249	4,42	1625 1640
	Amylnitrit	317	4,15	
		382	4,65	
1,4-Bis(3-hydroxy-7-methoxy-chromonyl-2)-benzol	AFO-Oxid.	(240)	4,73	1625 (1640)
		(265)		
		312		
		(345)		
1,4-Bis(3,7-dimethoxy-chromonyl-2)-benzol	AFO-Oxid.	238	4,58	1625 1640
	B.-V. Umlag.	315	4,30	
		396	4,39	
1,4-Bis(chromonyl-2)-brenzcatechin	B.-V. Umlag.	(252)	4,53	1630 1660
		309,5		

Vergleicht man einige Eigenschaften der dargestellten Verbindungen, so fallen gewisse Parallelen auf. Das 1,4-Bis(chromonyl-2)-benzol besitzt gegenüber dem Flavon eine verlängerte Konjugationskette, und seine UV-Absorptionsbanden

(Tab. 2) sind dementsprechend bathochrom verschoben. Zugleich liegen die Schmelzpunkte dieser Substanz und ihrer Derivate besonders hoch, während ihre Löslichkeit in den meisten Lösungsmitteln sehr gering ist. Die Ursache hierfür dürfte in der durch den ebenen Molekülbau begünstigten Molekülassoziation zu sehen sein. Identische Chromophore und gleiche Absorption wie Flavon oder Flavanon besitzen dagegen das 1,3-Bis(chromonyl-2)-benzol bzw. das 1,4-Bis(chromanonyl-2)-benzol. Diese Verbindungen weisen keinen ebenen Molekülbau auf, so daß die Assoziation erschwert ist; sie haben einen niedrigeren Schmelzpunkt und eine bessere Löslichkeit als die oben genannten 1,4-Bis(chromonyl-2)-benzolderivate.

Tabelle 2

	Schmp. °	UV-Spektrum in Dioxan	
		λ max. (nm)	(log ϵ)
2'-Hydroxychalkon	88—89	223 (4,10)	316 (4,36)
Terephthal-bis(o-hydroxyacetophenon)	243—246	277 (4,05)	378 (4,66)
Flavanon	75—76	249 (4,14)	316 (3,77)
1,4-Bis(chromanonyl-2)-benzol	196—200	249 (4,30)	316 (3,91)
Flavon	97	251 (4,42)	290 (4,47)
1,3-Bis(chromonyl-2)-benzol	250—251	253 (4,55)	290 (4,60)
1,4-Bis(chromonyl-2)-benzol	343—346	263 (4,33)	318 (4,60)
Flavonol	169—170	240 (4,54)	304,5 (4,33)
		343 (4,48)	
1,4-Bis(3-hydroxy-chromonyl-2)-benzol	> 360	249 (4,42)	317 (4,15)
		382 (4,65)	

Beschreibung der Versuche

I. Terephthal-bis(o-hydroxyacetophenon)

Die heiße Lösung von 1 g Terephthalaldehyd und 2 g o-Hydroxyacetophenon in 30 ml Methanol wurde tropfenweise mit 6 ml 50proz. KOH versetzt und 24 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Der Ansatz wurde mit verd. HCl bei 0° angesäuert, das Präzipitat getrocknet und aus Dioxan umkristallisiert: Gelbe Nadeln, Ausbeute 1,5 g, Schmp. 243—246°. Reaktionen: Konz. H_2SO_4 intensive Rotfärbung.

$\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (370,4) Ber.: C 77,82 H 4,90
Gef.: C 77,89 H 4,69

Diacetat, Schmp. 148°.

$\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{O}_6$ Ber.: Mol.-Gew. 454,5 Gef.: Mol.-Gew. (osm.) 443 (in CHCl_3)

II. Terephthal-bis(2-hydroxy-4-methoxyacetophenon)

2,7 g Terephthalaldehyd, 6,9 g 2-Hydroxy-4-methoxyacetophenon und 20 ml 50proz. KOH in 100 ml Methanol wurden wie bei I umgesetzt und aufgearbeitet. Aus Dioxan gelbe Nadeln, Ausbeute 4,5 g, Schmp. 249—251°. Reaktion mit konz. H_2SO_4 wie bei I.

$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{O}_6$ (430,5) Ber.: C 72,55 H 5,15
Gef.: C 72,47 H 5,11

III. Terephthalsäure-bis(o-acetylphenylester)

20,3 g Terephthalsäuredichlorid und 27,2 g o-Hydroxyacetophenon in 60 ml Pyridin werden 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt und nach dem Erkalten mit verd. HCl bei 0° angesäuert. Die getrocknete Fällung wird aus n-Butanol kristallisiert. Farblose Nadeln, Ausbeute 30 g, Schmp. 177—178°.

$C_{24}H_{18}O_6$ Ber.: Mol.-Gew. 402,4 Gef.: Mol.-Gew. (osm.) 370 (in $CHCl_3$)

IV. 2,3-Dimethoxyterephthalsäure-bis(o-acetylphenylester)

a) 2,3-Dimethoxyterephthalsäure: 2,3-Dihydroxyterephthalsäure (nach ⁵) dargestellt) wird mit überschüssigem Dimethylsulfat und K_2CO_3 in Aceton gekocht. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird der Ester mit überschüssiger 10proz. methanol. Natronlauge verseift und nach Abdampfen des Methanols die Säure mit HCl gefällt. Der dunkle Rückstand wird mit Äthanol ausgekocht, die Lösung wird eingengt und der Rückstand aus Wasser kristallisiert. Farblose Substanz, Schmp. 214—217° (vgl. ⁶)).

b) 4,6 g 2,3-Dimethoxyterephthalsäure wurden mit 40 ml $SOCl_2$ 2 Std. gekocht, das danach i. Vak. abdestilliert wurde. Der Rückstand wurde mit 5,5 ml o-Hydroxyacetophenon und 50 ml Pyridin versetzt und 15 Min. auf 60—70° erwärmt. Aufgearbeitet wird wie bei III, umkristallisiert aus n-Butanol (Kohle): Farblose Nadeln, Ausbeute 11,3 g, Schmp. 108—109°.

$C_{26}H_{22}O_8$ Ber.: Mol.-Gew. 462,5 Gef.: Mol.-Gew. (osm.) 447 (in $CHCl_3$)

V. Terephthalsäure-bis(2-methoxyacetyl-5-methoxy-phenylester)

2 g Terephthalsäuredichlorid und 4 g 2-Hydroxy- ω -4-dimethoxyacetophenon⁷⁾ in 10 ml Pyridin werden wie bei III umgesetzt und aufgearbeitet. Aus n-Butanol farblose Plättchen, Ausbeute 2,9 g, Schmp. 136—139°.

$C_{28}H_{26}O_{11}$ Ber.: Mol.-Gew. 522,5 Gef.: Mol.-Gew. (osm.) 537 (in $CHCl_3$)

VI. Isophthalsäure-bis-(o-acetylphenylester)

3,3 g Isophthalsäure in 10 ml Pyridin gelöst werden mit 5 g $SOCl_2$ tropfenweise versetzt. Nach 3 Std. werden 5,4 g o-Hydroxyacetophenon zugegeben und der Ansatz 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt; dann wird wie bei III aufgearbeitet. Aus n-Butanol (Aktivkohle) farblose Nadeln, Ausbeute 2,1 g, Schmp. 130—133°.

$C_{24}H_{18}O_6$ Ber.: Mol.-Gew. 402,4 Gef.: Mol.-Gew. (osm.) 387 (in $CHCl_3$)

VII. 1,4-Bis(chromanonyl-2)-benzol

0,5 g I werden in 100 ml Eisessig und 100 ml Dioxan gelöst. Zu der siedenden Lösung gibt man in kleinen Teilen bis zur gerade auftretenden Trübung die Mischung von 25 ml 38proz. HCl und 125 ml Wasser. Nach 24stdg. Kochen wird die Lösung auf 0° abgekühlt. Das ausgefallene gelbe Pulver wird an neutralem Al_2O_3 mit Aceton chromatographiert. Das farblose Eluat wird eingengt und der Rückstand aus Dioxan-Wasser (60 : 40) kristallisiert: Farblose Nadeln, Ausbeute 0,2 g, Schmp. 196—200°; Reaktionen: orange-rotes Dinitrophenylhydrazon.

$C_{24}H_{18}O_4$	Ber.: C 77,82	H 4,90	Mol.-Gew. 370,4
	Gef.: C 77,96	H 5,21	Mol.-Gew. 362 (osm., $CHCl_3$)

⁵⁾ F. v. Hemmelmayr, Mh. Chem. 38, 82 (1917).

⁶⁾ Sin-iti Kawai, Scient. Pap. Inst. phys. chem. Res. 3, 272 (1925).

⁷⁾ W. K. Slater und H. Stephen, J. chem. Soc. (London) 1920, 312.

VIII. 1,4-Bis(chromonyl-2)-benzol

A. 0,5 g des gelben Isomerisierungsproduktes von VII und 1,5 g SeO_2 werden in 25 ml Isoamylalkohol 20 Std. zum Sieden erhitzt. Der Rückstand nach Abdampfen des Lösungsmittels wird mit heißem Dioxan digeriert und aus n-Butanol kristallisiert: Blaßgelbe Nadelchen, Ausbeute 0,28 g, Schmp. $343\text{--}346^\circ$ (Zers.); Reaktionen: Mit Barbitursäure/Acetanhydrid rotes Kondensationsprodukt, mit konz. H_2SO_4 blau-violette Fluoreszenz.

$\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (366,4)	Ber.: C 78,68	H 3,85
	Gef.: C 78,85	H 3,95

B. 2 g III und 2 g K_2CO_3 werden in 20 ml Pyridin 3 Std. gekocht. Der gelbe Ansatz wird dann mit verd. HCl bei 0° angesäuert. Das getrocknete, gelbe Bis(β -diketon) (Ausbeute 1,5 g, Schmp. $255\text{--}256^\circ$) wird in 450 ml Eisessig gelöst, mit 25 ml H_2SO_4 versetzt und 10 Min. gekocht. Das nach dem Einengen der Lösung ausgefallene Rohprodukt wird aus n-Butanol kristallisiert. Gelbe Nadelchen, Ausbeute 1,1 g, Schmp. $343\text{--}346^\circ$ (Zers.); Reaktionen: Wie bei A, Misch-Schmp. mit A keine Depression.

$\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (366,4)	Ber.: C 78,68	H 3,85
	Gef.: C 78,70	H 4,02

IX. 1,4-Bis(chromonyl-2)-brenzcatechin

1 g IV und 1 g K_2CO_3 in 15 ml Pyridin werden wie bei VIII. B umgesetzt und aufgearbeitet. Das gelbe Bis(β -diketon) wird aus Isopropanol kristallisiert; Ausbeute 0,7 g, Schmp. 175° , FeCl_3 -Reaktion rotbraun.

$\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{O}_8$	Ber.: C 67,53	H 4,79	Mol.-Gew. 462,5
	Gef.: C 67,24	H 4,67	Mol.-Gew. 492 (osm., CHCl_3)

Diese Substanz wird in 5 ml Acetanhydrid und 10 ml Eisessig gelöst und mit 25 ml HJ ($d = 1,7$) 45 Min. gekocht. Nach dem Einengen wird der Ansatz mit überschüssiger NaHSO_3 -Lösung versetzt und das Rohprodukt aus Dimethylformamid-Eisessig (80 : 20) kristallisiert: Blaßgelbe flockige Substanz (Ausbeute 0,37 g), die sich oberhalb 250° zersetzt, ohne zu schmelzen. Reaktionen: Mit Barbitursäure-Acetanhydrid rotes Kondensationsprodukt, mit FeCl_3 dunkelgrüne Färbung.

$\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{O}_6$ (398,4)	Ber.: C 72,36	H 3,54
	Gef.: C 72,01	H 3,88

X. 1,4-Bis(3-hydroxychromonyl-2)-benzol

A. 0,3 g I werden in 20 ml Methanol, 20 ml Wasser und 2 ml 50proz. KOH gelöst und mit 5 ml 20proz. H_2O_2 versetzt. Es fällt sofort ein leuchtend roter Niederschlag aus, der abgesaugt und mit verd. H_2SO_4 gewaschen wird, bis er gelb geworden ist. Das Rohprodukt wird aus Dimethylformamid-Eisessig (80 : 20) kristallisiert: Gelbe Nadeln, Ausbeute 0,2 g, Schmp. $> 360^\circ$ (Zers.). Reaktionen: Mit Basen intensive Rotfärbung, mit konz. H_2SO_4 intensive grüne Fluoreszenz, mit AlCl_3 blaue Fluoreszenz.

$\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{O}_6$ (398,4)	Ber.: C 72,36	H 3,54
	Gef.: C 72,24	H 3,53

B. 0,5 g VII in 20 ml Dioxan und 130 ml Methanol werden mit 10 ml Isoamylnitrit und 50 ml HCl ($d = 1,19$) 1 Std. gekocht. Der nach dem Abkühlen entstandene Niederschlag wird aus Dimethylformamid-Eisessig (80 : 20) kristallisiert: Gelbe Nadeln, Ausbeute 0,3 g, Schmp. und Reaktionen wie bei A, der Mischschmp. mit A gibt keine Depression.

XI. 1,4-Bis(3-hydroxy-7-methoxychromonyl-2)-benzol

Die Suspension von 1 g II in 25 ml 50proz. KOH, 125 ml Methanol, 125 ml Wasser und 30 ml 30proz. H_2O_2 wird 12 Std. intensiv bei Raumtemperatur gerührt. Der rote Niederschlag wird wie bei X.A. aufgearbeitet und kristallisiert: Gelbes Kristallpulver (Ausbeute 0,24 g), das sich oberhalb 340° ohne Schmelzen zersetzt. Reaktionen wie bei X.A.

$\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{O}_8$ (458,4)	Ber.: C 68,12	H 3,96
	Gef.: C 68,14	H 3,83

XII. 1,4-Bis(3,7-dimethoxychromonyl-2)-benzol

A. Die Lösung von 0,3 g XI in 70 ml Dimethylformamid wird bei 100° 1 Std. mit 7 ml Dimethylsulfat und 14 g K_2CO_3 gerührt. Die erkaltete Lösung wird nach Zusatz von 35 ml Wasser weitere 15 Min. gerührt, der Niederschlag mit viel Wasser gewaschen und aus Dimethylformamid-Eisessig (90:10) kristallisiert: Hellgelbe Nadeln, Ausbeute 0,16 g, Schmp. $335\text{--}337^\circ$ (Zers.); Reaktionen: Mit konz. H_2SO_4 intensive grüne Fluoreszenz, mit Barbitursäure-Acetanhydrid rotes Kondensationsprodukt.

$\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{O}_8$ (486,5)	Ber.: C 69,13	H 4,55
	Gef.: C 68,91	H 4,24

B. 4 g V und 8 g gepulvertes KOH in 50 ml Pyridin werden 3 Std. bei $60\text{--}70^\circ$ gerührt. Der Ansatz wird aufgearbeitet wie bei VIII. B. Das gelbe Bis(β -diketon) (Ausbeute 1,8 g) wird mit 50 ml Eisessig 15 Min. gekocht. Der Rückstand nach dem Erkalten wird wie bei XII.A kristallisiert. Ausbeute 1,6 g, Schmp. und Reaktionen wie bei XII.A. Mischschmp. mit XII.A keine Depression.

XIII. 1,3-Bis(chromonyl-2)-benzol

1 g VI und 2 g K_2CO_3 werden in 15 ml Pyridin 1,5 Std. gekocht und wie bei VIII.B aufgearbeitet. Das gelbe Bis(β -diketon) (aus CCl_4 Schmp. $181\text{--}184^\circ$, Ausbeute 1,5 g) wird wie bei VIII.B zyklisiert und aus n-Butanol kristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 250 bis 251° . Reaktionen wie bei VIII.A.

$\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (366,4)	Ber.: C 78,68	H 3,85
	Gef.: C 78,83	H 3,78

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.