

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 119–128 (1977)

Gotthard Wurm und Uwe Geres

Potentiell antianaphylaktische 5'- und 6-Carboxyflavonderivate*)

Aus dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 1. April 1976)

In Analogie zu antiallergisch aktiven 2-Carboxyxanthonderivaten wurden als Strukturverwandte 2'-Hydroxy-6-carboxyflavon mit planarer Orientierung des Arylrestes in 2-Stellung und der Methyläther mit nicht planarer Anordnung des Arylrestes sowie die strukturisomeren 4'-Hydroxy- und 4'-Methoxyderivate als potentiell antianaphylaktische Substanzen synthetisiert. Aus 2'-Hydroxy-6-carboxyflavon entsteht durch *Wessely-Moser*-Umlagerung 2'-Hydroxy-5'-carboxyflavon.

Potential Antianaphylactics: 5'- and 6-Carboxyflavone Derivatives

2-Carboxyxanthone derivatives have antiallergic properties. Hence 2'-hydroxy-6-carboxyflavone with planar orientation of the 2-aryl group, its methyl ether without planar orientation of this group and the 4'-hydroxy and 4'-methoxy isomers were synthesized as potentially antianaphylactic analogs. 2'-Hydroxy-6-carboxyflavone gives 2'-hydroxy-5'-carboxyflavone by *Wessely-Moser* rearrangement.

Seit der Einführung von Dinatriumcromoglicicum¹⁾ – das ein neues Wirkprinzip durch Stabilisierung der Mastzellenmembran²⁾ in der Behandlung allergischer Reaktionen darstellt – in die Therapie wurden zahlreiche Substanzen synthetisiert, die im PCA (passive cutaneous anaphylaxis) – Test häufig wesentlich wirksamer als die Standardsubstanz sind. Hierbei handelt es sich um Carbonsäuren von Benzo-4-pyronen und ihre N-Heteroanaloge^{3,4,5,6)}. Als besonders wirksam erwiesen sich 2-Carboxyxanthonderivate³⁾ (A in Abb. 1) und da auch 5,6,7-Trihydroxyflavon PCA-Aktivität be-

*) Teilweise vorgetragen anlässlich der Hauptversammlung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft in München 1975.

1 J.S.G. Cox, *Nature* (London) 216, 1328 (1967).

2 T.S.C. Orr, J. Gwilliam und J.S.G. Cox, *Immunology* 19, 469 (1970).

3 J.R. Pfister, R.W. Ferraresi, I.T. Harrison, W.H. Rooks, A.P. Roszkowski, A. Van Horn und J.H. Fried, *J. Med. Chem.* 15, 1032 (1972).

4 Ch.M. Hall, H.G. Johnson und J.B. Wright, *J. Med. Chem.* 17, 685 (1974).

5 D.P. Evans, D.J. Gilman, D.S. Thomson und W.S. Waring, *Nature* (London) 250, 592, (1974).

6 A. Nohara, H. Kuriki, T.Saijo, K. Ukawa, T. Murata, M. Kanno und Y. Sanno, *J. Med. Chem.* 18, 34 (1975).

sitzt⁷⁾ lag es für uns nahe, die den Xanthon-2-carbonsäuren strukturverwandten 6-Carboxyflavonderivate **B** und **C** (Abb. 1) als potentielle Antianaphylaktica zu synthetisieren. Inzwischen wurde in einem Patent⁸⁾ gezeigt, daß andere 6-Carboxyflavone – bei denen der 2-Arylrest allerdings nicht in der Ebene des Benzo-4-pyransystems fixiert ist – eine schwache PCA-Aktivität besitzen. Da bewiesen ist, daß planarer Bau in mehreren untersuchten Systemen zur Steigerung der Wirksamkeit führt⁹⁾, wollten wir für eine Struktur-Wirkungs-Untersuchung 6-Carboxyflavone mit planarer und nicht planarer Anordnung des Arylrestes in 2-Stellung synthetisieren. Diese Bedingungen sind bei den Flavonen **B** und **C** der Abb. 1 erfüllt, da eine OH-Gruppe in 2'-Stellung eine stabile Wasserstoffbrücke zum Heterosauerstoff des Pyronringes ausbildet, die durch Methylierung der OH-Funktion beseitigt wird. In diese Untersuchung sollten auch die isomeren 6-Carboxyflavone **F** und **G** sowie die 5'-Carboxyflavone **D** und **E** der Abb. 1 einbezogen werden, da inzwischen gezeigt wurde, daß 4'-Carboxy-5-chlorflavon¹⁰⁾ ebenfalls antiallergisch aktiv ist. 3'- und 4'-Flavoncarbonsäurederivate wurden erstmals bereits 1968 von *Loth* und *Wurm*¹¹⁾ dargestellt.

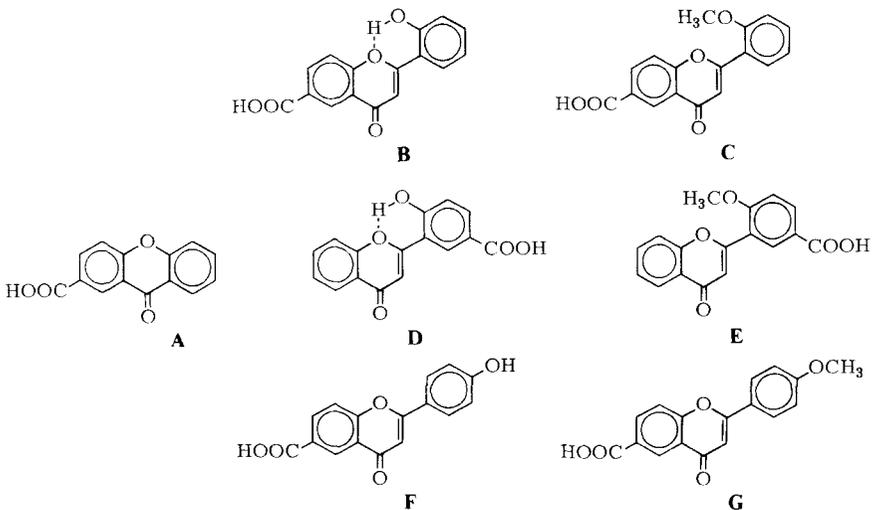


Abb. 1: **A**: Antianaphylaktisch aktives 2-Carboxyxanthon,
B–G: Potentiell antianaphylaktische Carboxyflavonderivate

- 7 A. Koda, H. Nagai und H. Wada, *Nippon Yakurigaku Zasshi* 66, 194, 273 (1970).
- 8 G. Dona, P.N. Giralidi, F. Lauria, M.L. Corno, P. Sberze und M. Tibolla, ref. nach C.A. 83, 178 827 b (1975).
- 9 H. Cairns, C. Fitzmaurice, D. Hunter, P.B. Johnson, J. King, T.B. Lee, G.H. Lord, R. Minshull und J.S.G. Cox, *J. Med. Chem.* 15, 583 (1972).
- 10 Fisons Ltd. ref. nach C.A. 83, 9792 f (1975).
- 11 H. Loth und G. Wurm, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 301, 897 (1968).

Die rationelle Synthese der projektierten Verbindungen führte zunächst zu den Methoxyflavoncarbonsäuren, deren Entmethylierung die entsprechenden Hydroxyflavoncarbonsäuren lieferte.

Wir nahmen zunächst die Synthese von **5** in Angriff, für die wir zwei Wege erprobten (Abb. 2): *Baker-Venkataraman*-Umlagerung der Ester **1a** und **1b**. Während der Weg ausgehend von **1b** wie erwartet zum 1,3-Diketon **4** führte und die besseren Ausbeuten lieferte, da von den als Ausgangssubstanzen benötigten Acetophenonderivaten 2'-Hydroxy-5'-carboxyacetophenon in 50proz. gegenüber einer 20proz. Ausbeute für 2'-Hydroxy-5'-cyanoacetophenon bei der *Fries*-Umlagerung anfällt, ist die Variante über **1a** interessanter. Hier entsteht das Diketon **3** nur als Nebenprodukt und als Hauptprodukt das 3-Benzoylflavonderivat **2**.

Die Strukturzuordnung erfolgte aus dem Massenspektrum, dem IR-Spektrum (zwei unterschiedliche CO-Gruppen) und dem NMR-Spektrum (zwei unterschiedliche OCH₃-Gruppen und zehn aromatische Protonen, unter denen das H-3 entsprechende Singulett nicht auffindbar ist).

Der Anteil an **3** kann allerdings durch Austausch von Aceton gegen DMF als Lösungsmittel offenbar wegen der wesentlich kürzeren Reaktionsdauer stark erhöht werden. Die saure Hydrolyse der drei Zwischenprodukte **2,3** und **4** führt in jedem Fall zu **5**. Durch Zyklisierung von **3** und **4** mit Essigsäure-Natriumacetat entstehen unter Vermeidung von Hydrolyse der Nitril- und Carboxymethylgruppe 2'-Methoxy-6-cyanoflavon bzw. **6**.

Für die Synthese von 4'-Methoxy-6'-carboxyflavon wählten wir nur einen der beiden Synthesewege: 2'-Hydroxy-5'-carboxymethylacetophenon wurde mit 4-Methoxybenzoesäure verestert, der Ester analog **1b** in das entsprechende 1,3-Diketon umgelagert und dieses zu der gewünschten Flavoncarbonsäure sauer zyklisiert und hydrolysiert.

Für die Synthese der planar gebauten Modellschubstanzen 2'-Hydroxy-6-carboxyflavon (**7**) und 4'-Hydroxy-6-carboxyflavon aus den entsprechenden Methoxyderivaten wurden ebenfalls von vornherein zwei Wege beschritten: Ätherspaltung mit Bortribromid¹¹⁾ bei 20°, sowie mit azeotrop siedender Jodwasserstoffsäure (Abb. 3).

Bei Einsatz von 4'-Methoxy-6-carboxyflavon entstand wie zu erwarten auf beiden Wegen als einheitliches Reaktionsprodukt 4'-Hydroxy-6-carboxyflavon. Anders lagen die Verhältnisse mit **5** als Ausgangsstoff. Während mit BBr₃ **7** als Reaktionsprodukt zu erwarten war, mußte mit HJ durch *Wessely-Mooser*-Umlagerung (WM-U.) auch die Bildung von **8** in Betracht gezogen werden¹²⁾. Hierbei sollte dann in eleganter Weise als weitere Modellschubstanz 2'-Hydroxy-5'-carboxyflavon (**D** in Abb. 1) anfallen. Die Erwartungen trafen ein: Mit BBr₃ entsteht einheitlich **7**, das bei der vollständigen Methylierung quantitativ **6** liefert.

12 R.C. Shah, C.R. Mehta und T.S. Wheeler, J. Chem. Soc. 1938, 1555.

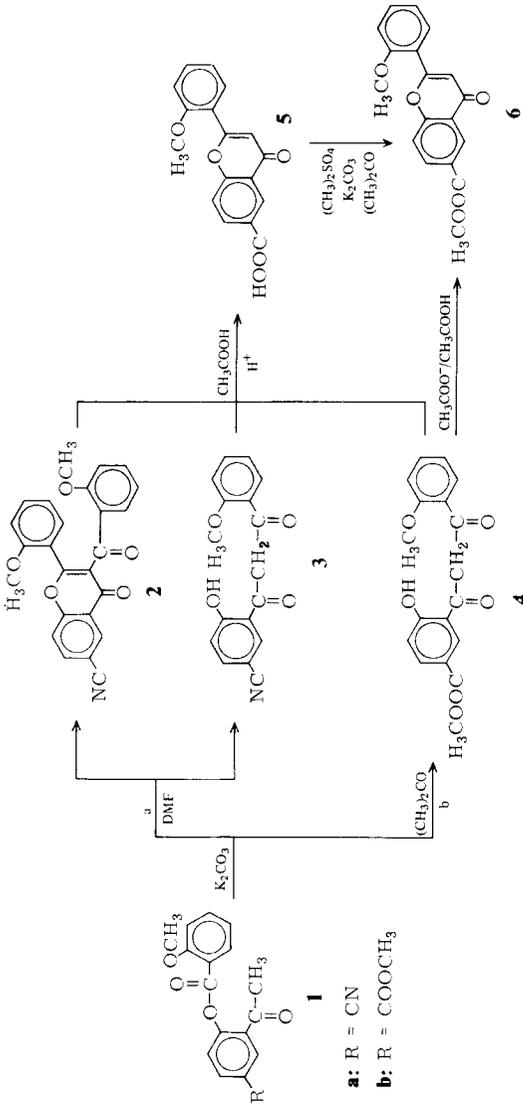


Abb. 2: Synthese von 2'-Methoxy-6-carboxyflavon

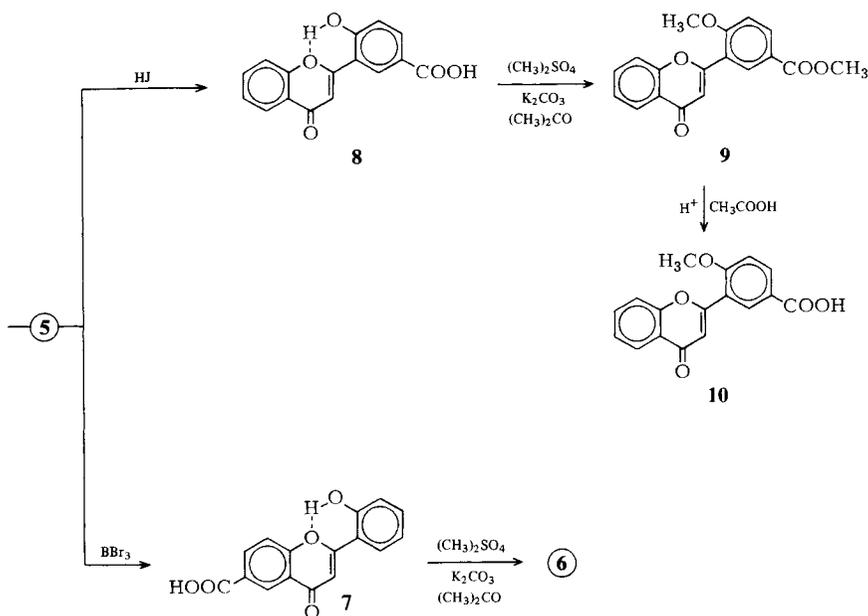


Abb. 3: Synthesen von 2'-Hydroxy-6-carboxy- und 2'-Hydroxy-5'-carboxyflavon sowie 2'-Methoxy-5'-carboxyflavon

Die Entmethylierung mit siedender HJ verläuft komplex. Die Ätherspaltung ist nach 30 Min. abgeschlossen, das Reaktionsprodukt hat ein sehr breites Schmelzintervall und besteht offensichtlich aus einem Gemisch von 7 und 8. Aus dem vollständigen Methylierungsprodukt – das ebenfalls sehr breit schmilzt – kann aber lediglich 6 rein kristallisiert werden. Nach 6–8stündiger Reaktionsdauer liegt dann ein einheitliches Reaktionsprodukt mit scharfem Schmelzpunkt vor, dessen Methylierungsprodukt jetzt ebenfalls scharf schmilzt und NMR-spektroskopisch auf folgendem Wege als 9 identifiziert wurde, wobei als Vergleich das NMR-Spektrum von 6 – dessen Struktur durch gezielte Synthese eindeutig ist – diente:

Im Spektrum von 6 erscheinen unter dem Einfluß der Carbomethoxygruppe bei tiefstem Feld ein Dublett (8,95 ppm- δ), das wegen seiner m-Kopplung H-5 und ein Quadruplett (8,36 ppm- δ), das wegen seiner o/m-Kopplung H-7 zugeordnet werden muß. Das Spektrum von 9 zeigt bei tiefstem Feld ebenfalls ein m-gekoppeltes Dublett (8,57 ppm- δ) jedoch zwei o/m-gekoppelte Quadrupletts (8,15 und 8,23 ppm- δ). Unter dem Einfluß der Carbomethoxygruppe auf den flavonoiden B-Ring ist hier das Dublett H-6' und ein Quadruplett H-4' zuzuordnen, während das andere Quartett H-5 zugeordnet werden muß, das auch im unsubstituierten Grundkörper Flavon die größte Tieffeldverschiebung aufweist.

Durch den Strukturbeweis für **9** ist auch die Bildung von **8** aus **5** durch *Wessely-Moser*-Umlagerung bewiesen. – Der Reaktionsweg ist demnach folgendermaßen zu interpretieren: In kinetisch kontrollierter Reaktion entsteht im Verlauf der Ätherspaltung mit HJ zunächst **7**, aus dem fortlaufend über das im Gleichgewicht befindliche Diketon 1-(2-Hydroxyphenyl)-3-(2-hydroxy-5-carboxyphenyl)-propan-1,3-dion thermodynamisch stabiles **8** entsteht. Die Reaktion konnte nicht so gesteuert werden, daß reines **7** abgefangen werden kann.

Saure Hydrolyse von **9** liefert **10** als letzte der gesuchten potentiell antianaphylaktisch aktiven Modellsustanzen (E in Abb. 1).

Polymorphie

Trotz identischer Elementaranalysen und Massenspektren zeigen die in Tab. 1 zusammengestellten Flavoncarbonsäurederivate in Abhängigkeit vom Kristallisationsmittel große Unterschiede in ihren in KBr aufgenommenen IR-Spektren, was auf das Vorliegen polymorpher Kristallmodifikationen hindeutet. Identifiziert wurden jeweils 2 Modifikationen. Die Unterschiede beinhalten große Differenzen im Fingerprintbereich und Verschiebungen der beiden CO-Valenzschwingungssignale. Liegen Gemische vor, so sind diese Signale stark verbreitert oder aufgespalten. Die in der Tabelle aufgeführte Bildungsweise bezieht sich mit Ausnahme von 4'-Hydroxy-6-carboxyflavon auf die Kristallisation des aus wässrigem Milieu gefällten und getrockneten Rohprodukts.

Hinweise für das Vorliegen der Mod. II der 4'-Hydroxyverbindung gaben die in einigen Kristallfraktionen beobachtete sehr breite CO-Bande der Carboxylgruppe sowie das Schmelzverhalten der Substanz: Wurde die Probe in der Linströmapparatur schnell erhitzt, so entstand zwischen 360–364° eine Schmelze, die wieder kristallisierte und dann auch bei Temperaturerhöhung bis 395° nicht mehr schmolz. Erfolgte das Erhitzen langsam, so trat bis 395° überhaupt keine Schmelze auf. Wir erhitzen daher Mod. I 15 Min. auf 350° und erhielten bei identischen Massenspektren das charakteristische differente IR-Spektrum von Mod. II. Ist die eingesetzte Substanz nicht völlig rein, so entsteht oberhalb 360° eine zähflüssige Schmelze, in der nach Erstarrung Mod. I und II nebeneinander vorliegen.

Die Mod. I der tabellierten Verbindungen lassen sich jeweils vollständig in der beschriebenen Weise in die Mod. II umwandeln, die Umkehrung gelang in einigen Fällen nur sehr unvollständig.

Tab. 1: Carbonylschwingungen der in KBr gemessenen IR-Spektren identifizierter Kristallmodifikationen von 6-Carboxyflavonderivaten

– Flavon	Modifikation (Bildung aus/durch)	IR (cm ⁻¹)		-OH
		-O-C=O	=C=O	
2'-Methoxy-6-carboxy-	I DMF	1690	1640	breit
	II DMF-Methanol	1720	1630	breit
4'-Hydroxy-6-carboxy-	I DMF	1695	1635	breit
	II 350°/15 Min.	1730	1650	scharf
4'-Methoxy-6-carbomethoxy-	I n-Butanol	1715	1645	–
	II n-Butanol-Methanol	1730	1655	–

Experimenteller Teil

Schmp.: Linström-Apparatur (nicht korr.), *Elementaranalysen*: Mikroanalytisches Labor des Institutes für Pharmazie der Freien Universität Berlin, *IR-Spektren* (in KBr): Photometer 237 Perkin-Elmer, *Massenspektren*: Varian-MAT CH7, *NMR-Spektren*: Varian A-60 A (in CDCl_3 und TMS als inneren Standard).

Allgemeine Darstellungsmethoden

- A. *Ester*: 0,1 Mol Benzoesäurederivat wird in 100 ml SOCl_2 in das Säurechlorid überführt. Nach Abdestillieren des Reagens wird der Rückstand mit 0,1 Mol o-Hydroxyacetophenonderivat in 100 ml Pyridin verestert.
- B. *1,3-Diketone*: 10 g Ester und 30 g K_2CO_3 werden a) in 250 ml Aceton 6 Std. bzw b) in 75 ml DMF 10 Min. gekocht. Nach Abdestillieren des Acetons werden die Ansätze mit verd. HCl bis zur sauren Reaktion versetzt. Die mit H_2O bis zur neutralen Reaktion gewaschenen Fällungen werden bei Raumtemp. getrocknet.
- C. *Flavone*: 1 g 1,3-Diketon wird in 10 ml Eisessig gelöst und die Lösung a) in der Siedehitze mit 0,5 ml H_2SO_4 versetzt bzw. b) mit 2 g Natriumacetat 1 Std. gekocht. Nach dem Erkalten werden die Ansätze mit 100 ml Eiswasser verdünnt und die mit H_2O gewaschenen Fällungen getrocknet.
- D. *Methylierung von OH- und COOH-Gruppen*: 1 g Flavonderivat wird mit 1 ml Dimethylsulfat und 5 g K_2CO_3 in 30 ml Aceton 1 Std. gekocht. Die Ansätze werden mit 70 ml H_2O versetzt, nach 5 Min. mit Essigsäure neutralisiert und das Aceton abdestilliert. Die mit H_2O gewaschenen Präcipitate werden getrocknet.
- E. *Hydrolyse von a) CH_3OOC - und b) CN-Gruppen*: 1 g Flavonderivat wird in 20 ml Eisessig mit 10 ml 50proz. H_2SO_4 (a) 3 Std., (b) 10 Std. gekocht.
- F. *Entmethylierung von CH_3O -Gruppen*:
 - a) Der Ansatz von 1 g Flavonderivat suspendiert in 30 ml CH_2Cl_2 wird bei Raumtemp. mit 25 g BBr_3 48 Std. gerührt. Reagens und Lösungsmittel werden bei Raumtemp. vertrieben und der Rückstand mit so viel H_2O versetzt, daß die Gelbfärbung verschwindet.
 - b) 1 g Flavon- oder Diketonderivat wird mit dem Gemisch von 10 ml Essigsäure, 5 ml Acetanhydrid und 25 ml HJ ($d = 1,7$) 1) 1 Std. bzw. 2) 8 Std. unter Begasung mit CO_2 gekocht. Die erkalteten Ansätze werden in 250 ml 10proz. NaHSO_3 -Lösung gegossen.

Darstellung der Verbindungen

1) 2'-Hydroxyacetophenonderivate

I. 2'-Hydroxy-5'-cyanoacetophenon

16 g p-Acetoxybenzonnitril und 32 g AlCl_3 werden 5 Std. auf 165° erhitzt. Der erkaltete Ansatz wird mit 100 g Eis und 100 ml verd. HCl versetzt und mit Wasserdampf destilliert; Ausbeute 20 %: Farblose Nadeln, Schmp. $106-108^\circ$ (Methanol). IR (cm^{-1}): 1655 (CO); 2215 (CN); 2300–3400 (OH). $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_2$ (161,2) Ber.: C 67,08 H 4,38 N 8,69; Gef.: C 66,88 H 4,46 N 8,64 Mol.-Masse 161 (ms).

II. 2'-Hydroxy-5'-carboxyacetophenon

a) 18 g p-Acetoxybenzoesäure und 36 g AlCl_3 werden in 200 ml Nitrobenzol 1 Std. auf 165° erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Ansatz mit 150 g Eis und 75 ml konz. HCl versetzt, das Nitrobenzol mit 1 l Petroläther ($40-60^\circ$) extrahiert und die wäßrige Phase filtriert. Der Rückstand wird aus Äthanol mit Aktivkohle kristallisiert, Ausbeute 50 %.

b) 4 g I und 8 g NaOH werden in 10 ml Äthanol und 32 ml H₂O 5 Std. und nach Zugabe von 20 ml H₂O weitere 5 Std. unter Begasung mit N₂ gekocht. Der erkaltete Ansatz wird mit HCl angesäuert und der mit H₂O gewaschene Niederschlag aus Äthanol kristallisiert, Ausbeute 90 %. Farblose Nadeln, Schmp. 244–246°. IR (cm⁻¹): 1650 (CO); 1690 (COO); 2300–3400 (OH). C₉H₈O₄ (180,2) Ber.: C 60,00 H 4,48; Gef.: C 60,22 H 4,47, Mol.-Masse 180 (ms).

III. 2'-Hydroxy-5'-carbomethoxyacetophenon

1,8 g II und 1,26 g Dimethylsulfat werden in 100 ml Aceton mit 5 g K₂CO₃ 8 Std. bei Raumtemp. gerührt. Der Ansatz wird filtriert und nach Abdestillieren des Acetons der Rückstand aus viel Methanol-H₂O kristallisiert, Ausbeute 65 %. Farblose Nadeln, Schmp. 96–97°. IR (cm⁻¹): 1645 (CO); 1720 (COO); 2300–3400 (OH). C₁₀H₁₀O₄ (194,2) Ber.: C 61,85 H 5,19; Gef.: C 61,65 H 5,17, Mol.-Masse 194 (ms).

2) Ester

IV. 2'-(2-Methoxybenzoyl)-oxy-5'-cyanoacetophenon (1a)

Aus o-Methoxybenzoesäure und I nach A. Ausbeute 75 %, farblose Nadeln, Schmp. 112°. (n-Butanol). C₁₇H₁₃NO₄ (295,3) Ber.: C 69,15 H 4,44 N 4,75; Gef.: C 69,05 H 4,53 N 4,77.

V. 2'-(2-Methoxybenzoyl)-oxy-5'-carbomethoxyacetophenon (1b)

Aus o-Methoxybenzoesäure und III nach A. Ausbeute 60 %, farblose Nadeln, Schmp. 70–71°. (Methanol-H₂O). C₁₈H₁₆O₆ (328,3) Ber.: C 65,86 H 4,91; Gef.: C 65,69 H 4,92.

VI. 2'-(4-Methoxybenzoyl)-oxy-5'-carbomethoxyacetophenon

Aus p-Methoxybenzoesäure und III nach A. Ausbeute 65 %, farblose Nadeln, Schmp. 103–104° (Äthanol). C₁₈H₁₆O₆ (328,2) Ber.: C 65,86 H 4,91; Gef.: C 65,62 H 4,92.

3) 1,3-Diketone

VII. 1-(2-Hydroxy-5-cyanophenyl)-3-(2-methoxyphenyl)-propan-1,3-dion (3)

Aus IV nach Bb. Das Rohprodukt wird mit 5proz. NaOH so lange extrahiert, bis der unlösliche Rückstand weiß ist. Die gelbe Lösung wird mit HCl angesäuert, das Präcipitat mit H₂O gewaschen, getrocknet und aus n-Butanol kristallisiert, Ausbeute 15 %. Gelbe Nadeln, Schmp. 149–150°. IR (cm⁻¹): 1620 (CO), 2215 (CN). C₁₇H₁₃NO₄ (295,3) Ber.: C 69,15 H 4,44 N 4,75; Gef.: C 69,08 H 4,54 N 4,71, Mol.-Masse 295 (ms).

VIII. 1-(2-Hydroxy-5-carbomethoxyphenyl)-3-(2-methoxyphenyl)-propan-1,3-dion (4)

Aus V nach Ba. Ausbeute 55 %, gelbe Nadeln, Schmp. 159–161° (n-Butanol). IR (cm⁻¹): 1620 (CO), 1720 (COO). C₁₈H₁₆O₆ (328,3) Ber.: C 65,86 H 4,91; Gef.: C 65,54 H 4,94 Mol.-Masse 328 (ms).

IX. 1-(2-Hydroxy-5-carbomethoxyphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-propan-1,3-dion (4)

Aus VI nach Ba. Ausbeute 60 %, gelbe Nadeln, Schmp. 106–107° (n-Butanol). IR (cm⁻¹): 1610 (CO), 1715 (COO). C₁₈H₁₆O₆ (328,3) Ber.: C 65,86 H 4,91; Gef.: C 65,89 H 4,93 Mol.-Masse 328 (ms).

4) 2'- und 4'-Methoxyflavone

X. 2'-Methoxy-3-(2-methoxybenzoyl)-6-cyanoflavon (2)

Der in NaOH unlösliche farblose Rückstand von VII wird aus n-Butanol kristallisiert, Ausbeute 45 %, Schmp. 230°. IR (cm⁻¹): 1650, 1665 (CO), 2215 (CN). C₂₅H₁₇NO₅ (411,4) Ber.: C 72,99 H 4,16 N 3,40; Gef.: C 73,12 H 4,29 N 3,38 Mol.-Masse 411 (ms).

XI. 2'-Methoxy-6-cyanoflavon

Aus VII nach Cb. Ausbeute 60 %, farblose Nadeln, Schmp. 166–167° (n-Butanol). IR (cm⁻¹): 1650 (CO), 2215 (CN). C₁₇H₁₁NO₃ (277,3) Ber.: C 73,64 H 4,00 N 5,05; Gef.: C 73,32 H 4,16 N 4,76, Mol.-Masse 277 (ms).

XII. 2'-Methoxy-6-carbomethoxyflavon (6)

Aus VIII nach Cb. (Ausbeute 65 %), aus XV und XVIII nach D. (Ausbeute 80 %), farblose Nadeln, Schmp. 156–158° (n-Butanol). IR (cm⁻¹): 1645 (CO), 1725 (COO). NMR δ (ppm): 4,00 s-aufgespalten (2 OCH₃) 7,19 s (H-3) 8,36 q (H-7) 8,95 d (H-5). C₁₈H₁₄O₅ (310,3) Ber.: C 69,67 H 4,55; Gef.: C 69,65 H 4,62 Mol.-Masse 310 (ms).

XIII. 4'-Methoxy-6-carbomethoxyflavon

Aus IX nach Cb. (Ausbeute 60 %), aus XVI und XIX nach D. (Ausbeute 80 %), farblose Nadeln, Schmp. 228–230° (n-Butanol). IR (cm⁻¹): Siehe Tab. 1. C₁₈H₁₄O₅ (310,3) Ber.: C 69,67 H 4,55; Gef.: C 69,54 H 4,68 Mol.-Masse 310 (ms).

XIV. 2'-Methoxy-5'-carbomethoxyflavon (9)

Aus XX nach D., Ausbeute 85 %, farblose Nadeln, Schmp. 162–164° (n-Butanol). IR (cm⁻¹): 1650 (CO), 1710 (COO). NMR δ (ppm): 3,94 s, 4,00 s (2 OCH₃) 7,5 d (H-3') 7,10 s (H-3) 8,15 q, 8,23 q (H-4', H-5) 8,57 d (H-6'). C₁₈H₁₄O₅ (310,3) Ber.: C 69,67 H 4,55; Gef.: C 69,52 H 4,57 Mol.-Masse 310 (ms).

XV. 2'-Methoxy-6-carboxyflavon (5)

Aus VII nach Ca. in Kombination mit Eb. (Ausbeute 70 %), aus VIII nach Ca. in Kombination mit Ea. (Ausbeute 75 %) und aus XII nach Ea. (Ausbeute 85 %), farblose Nadeln, Schmp. 272–273° (DMF). IR (cm⁻¹): Siehe Tab. 1. C₁₇H₁₂O₅ (296,3) Ber.: C 68,90 H 4,10; Gef.: C 68,71 H 4,11 Mol.-Masse 296 (ms).

XVI. 4'-Methoxy-6-carboxyflavon

Aus IX nach Ca. in Kombination mit Ea. (Ausbeute 75 %) und aus XIII nach Ea. (Ausbeute 85 %), Schmp. 342–346° (DMF). IR (cm⁻¹): 1635 (CO), 1725 (COO). C₁₇H₁₂O₅ (296,3) Ber.: C 68,90 H 4,10; Gef.: C 68,76 H 4,25 Mol.-Masse 296 (ms).

XVII. 2'-Methoxy-5'-carboxyflavon (10)

Aus XIV nach Ea., Ausbeute 80 %, Schmp. 276–278° (DMF). IR (cm⁻¹): 1635 (CO), 1725 (COO). C₁₇H₁₂O₅ (296,3) Ber.: C 68,90 H 4,10; Gef.: C 68,55 H 4,23 Mol.-Masse 296 (ms).

5) 2'- und 4'-Hydroxyflavone

XVIII. 2'-Hydroxy-6-carboxyflavon (7)

Aus XV nach Fa., Ausbeute 80 %, Schmp. 373–376° (DMF). IR (cm^{-1}): 1630 (CO), 1695 (COO). $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{O}_5$ (282,3) Ber.: C 68,09 H 3,57; Gef.: C 67,80 H 3,75 Mol.-Masse 282 (ms).

XIX. 4'-Hydroxy-6-carboxyflavon

Aus IX und XVI nach Fb1. (Ausbeute 80 %) und aus XVI nach Fa. (Ausbeute 65 %), Kristallisation aus DMF, Schmp. 360–364° (durch Aufstreuen auf einen erhitzten Metallblock, die Schmelze erstarrt nach kurzer Zeit und schmilzt auch bei weiterem Erhitzen bis auf 395° nicht mehr). IR (cm^{-1}): 1655 (CO); 2215 (CN); 2300–3400 (OH). $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{O}_5$ (282,3) Ber.: C 68,09 H 3,57; Gef.: C 67,79 H 3,77 Mol.-Masse 282 (ms).

XX. 2'-Hydroxy-5'-carboxyflavon (8)

Aus VIII und XV nach Fb2., Ausbeute 80 %, Schmp. 317–318° (DMF). IR (cm^{-1}): 1630 (CO), 1695 (COO), 3450–3550 (H_2O). $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{O}_5$ (282,3) · $1/2 \text{H}_2\text{O}$ (291,3) Ber.: C 65,98 H 3,81; Gef.: C 65,89 H 3,74 Mol.-Masse 282 (ms).

Für die Mitarbeit danke ich *D. Ebert, G. Grelbig, K. Hilgenfeld, K. Leitzow, J. Lindemann* und *R. Rosenow*

Anschrift: Prof. Dr. G. Wurm, Königin-Luise-Str. 2–4, 1000 Berlin 33.

[Ph 692]

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 128–136 (1977)

Otto-Erich Schulz und Sönke Fedders*

Synthese von substituierten Bis-(p-hydroxyphenyl)-pyridyl-(2')-methanen

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel
(Eingegangen am 2. April 1976)

Die Synthese am Pyridin-Ring substituierter Bis-(p-hydroxyphenyl)-pyridyl-(2')-methane aus den entsprechenden heterocyclischen Aldehyden wird beschrieben.

Synthesis of Substituted 2-[Bis(4-hydroxyphenyl)methyl]pyridines

2-[Bis(4-hydroxyphenyl)methyl]pyridines substituted at the pyridine nucleus were prepared from the corresponding heterocyclic aldehydes.

* Aus der Dissertation *S. Fedders*, Kiel 1971.