

M. Stocker, B. Janistyn und R. Pohl

Die Synthese von 5,7-Dihydroxychromon

Aus dem Institut für Pharmazeutische Biologie der Universität Freiburg i. Br.
(Eingegangen am 8. Februar 1974)

Ausgehend von Phloracetophenon, Umsetzung mit Methylformiat zum ω -Formyl-phloracetophenon und Cyclisierung mit verd. Mineralsäuren, wurde das 5,7-Dihydroxychromon (5) synthetisiert.

Synthesis of 5,7-Dihydroxychromone

Starting from phloracetophenone, reaction with methyl formate giving ω -formyl-phloracetophenone and cyclisation with mineral acids, 5,7-dihydroxychromone (5) was synthesized.

Bei der Analyse der Flavonoide von *Mentha longifolia* Hudson konnten wir ein Glykosid isolieren, das als 5-Hydroxy-chromon-7-rutinosid identifiziert wurde^{1,2}.

UV-, IR-, NMR- und MS-spektroskopische Untersuchungen ergaben für das Aglykon die Struktur des 5,7-Dihydroxychromons².

Da die für ein natürliches Chromon übliche Substitution in 2-Stellung fehlt, richtete sich unser Interesse auf eine Synthese dieses seltenen Chromons, um die von uns vorgeschlagene Struktur zu bestätigen.

Versuche, das 5,7-Dihydroxychromon nach Kostanecki et al.³ zu synthetisieren, schlugen fehl. Erst unter ähnlichen Bedingungen, wie sie Fukushima et al.⁴ für die Synthese von 5,7-Dihydroxy-6,8-dimethylchromon anwandten, konnten wir das 5,7-Dihydroxychromon synthetisieren.

Hierzu wird Phloracetophenon (1) mit einem Überschuß an 3,4-Dihdropyran (2) zu dem entsprechenden Phloracetophenontripyranyläther (3) umgesetzt. Die basenkatalysierte Formylierung in ω -Stellung ergibt den β -Ketoaldehyd (2,4,6-Tripyranyl- ω -formyl-phloracetophenon) (4), der durch Behandlung mit verdünnten Mineralsäuren unter Dehydratisierung und Pyranylätherabspaltung direkt zum 5,7-Dihydroxychromon (5) cyclisiert.

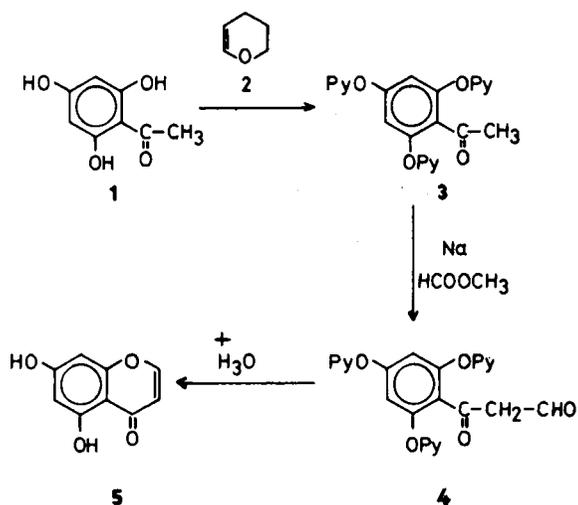
(1)
(2)

1 D. Bourwieg und R. Pohl, *Planta med.* 24, 304 (1973).

2 D. Bourwieg, B. Janistyn, M. Stocker und R. Pohl, *Arch. Pharmaz.* 307, 131 (1974).

3 St. v. Kostanecki und C.J. de Ruijter de Wildt, *Chem. Ber.* 35, 863 (1902).

4 S. Fukushima, T. Noro, Y. Saiki, A. Ueno und Y. Akahori, *J. pharmac. Soc. (Japan)* 88, 1135 (1968).



Nach DC-Reinigung, Sublimation und Umkristallisieren aus Äthanol, stimmte unsere synthetisierte Substanz in allen spektroskopischen Daten mit dem von uns aus *M. longifolia* gewonnenen 5,7-Dihydroxychromon überein.

Sowohl das synthetisierte als auch das natürliche Chromon zeigten einen Sublimationspunkt unter Normaldruck bei 170° und zersetzten sich in der geschlossenen Kapillare bei 261°. Demgegenüber geben *Kostanecki et al.*³⁾ für ihr synthetisiertes 5,7-Dihydroxychromon einen Schmp. von 272° an.

Während der Durchführung unserer Synthese veröffentlichten *Pendse et al.*⁵⁾ die Isolierung des 5,7-Dihydroxychromons aus Erdnußschalen. Die von ihnen angegebenen NMR- und MS-Spektren stimmen mit unseren völlig überein, nicht jedoch der Schmp. von 272 – 273°. Eine Erklärung für diese Differenz im Schmelzverhalten kann z. Zt. von uns nicht gegeben werden.

5,7-Dihydroxychromon und 5,7-Dihydroxy-6,8-dimethylchromon sind unseres Wissens bisher die einzigen in der Natur aufgefundenen Chromone ohne Substituenten in 2,3-Stellung.

Wir danken Herrn Doz. Dr. *H. Achenbach* vom chemischen Laboratorium der Universität Freiburg für die Anfertigung und Interpretation des Massenspektrums und Herrn Dr. *W. Hänsel* vom Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg für die Anfertigung und Interpretation der Kernresonanzspektren. Herrn *E. Thoma* danken wir für geleistete Mithilfe bei der Durchführung der Versuche.

Beschreibung der Versuche

Geräte:

Die UV-Spektren wurden in Methanol p. a. mit einem Beckman DB Spektrophotometer, die IR-Spektren mit einem Perkin-Elmer Spektrophotometer Modell 275 in KBr aufgenommen. In deuteriertem DMSO wurden die NMR-Spektren mittels eines Varian A 60 gemessen. Für die Aufnahme des Massenspektrums diente das Atlas Gerät Ca 4. Zur Bestimmung der Sublimationspunkte wurde das Heiztischmikroskop 350 (Leitz, Wetzlar) verwendet. Die Schmp. wurden mit dem Schmelzpunktapparat nach Dr. Tottoli bestimmt und sind nicht korrigiert.

Chemikalien:

Phloracetophenon von der Firma *Fluka AG* (Buchs SG);
3,4-Dihydro-2H-pyran und Methylformiat von der Firma *E. Merck* (Darmstadt).

Synthesegang:

260mg Phloracetophenon in 20 ml 3,4-Dihydro-2H-pyran gelöst, 54mg p-Toluolsulfonsäurehydrat zugegeben und bei Raumtemp. 22 Std. gerührt. Das Reaktionsprodukt mit 40ml Benzol versetzt, anschließend 3 x mit 5proz. NaOH gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Unter Eiskühlung und Rühren 60ml Methylformiat und dann portionsweise 600mg Na, suspendiert in absol. Äther, zugegeben. Den Reaktionsansatz langsam (30 min.) auf Raumtemp. gebracht und noch 24 Std. weitergerührt. Überschüssiges Na durch tropfenweisen Zusatz von Methanol beseitigt, dann 5 x mit 10ml H_2O gewaschen, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Anschließend am Rotationsverdampfer eingeeengt, mit 150ml 5proz. H_2SO_4 versetzt und 45 min. im Wasserbad bei 70 – 90° unter Rühren am Rückfluß erwärmt. Den Ansatz über Nacht im Kühlschrank belassen, dann 4 x mit 50ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherphasen 3 x mit 10ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Anschließend den Ätherextrakt am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt, in Methanol aufgenommen und mittels präp. DC (KG F₂₅₄ *Merck*; Schichtdicke ca. 0,3 mm) mit dem Fließmittel Benzol-Dioxan-Eisessig (90 + 25 + 4 Vol.) getrennt.

5,7-Dihydroxychromon: hRf 54

Ausbeute an 5,7-Dihydroxychromon: 30,2mg (= 12 % d. Th.).

Weitere Reinigung des Chromons durch Sublimation bei 0,1 Torr / 130 – 140° und anschließendes Umkristallisieren aus Äthanol.

Experimentelle Daten:

Sublimationspunkt, Zersetzungspunkt und die spektroskopischen Daten des natürlichen und des synthetisierten Chromons stimmen in allen Punkten völlig überein.

Sublimationspunkt: 170° / 760 Torr

Zersetzungspunkt in geschlossener Kapillare: 261°.

IR: starke Carbonylbande bei 1645 cm^{-1}

UV: λ_{max} = 249, 256, 286, S 316 nm

NMR: 12,7; 10,8; 8,3; 8,2; 6,3 und 6,2 ppm

MS: Molekülion I (m/e = 178)