

G. Wurm und H. Loth

**Synthesen von Flavon-2'-carbonsäuren und  
Chromono-(2',3'-3,4)-isocumarin-derivaten\*)**

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin

(Eingegangen am 24. Juli 1969)

Bei dem Versuch, 1,2-Bischromonylbenzolderivate aus Phthalsäure und o-Hydroxyacetophenonderivaten durch Baker-Venkataraman-Umlagerung darzustellen, erhielten wir in einem Schritt Flavon-2'-carbonsäurederivate. Es steht damit ein einfacher Weg zur Verfügung, um Flavon-2'-carbonsäuren und Chromonoisocumarine zu synthetisieren.

**Synthesis of Flavone-2'-carboxylic Acids and Chromonoisocoumarines**

When we tried to synthesize 1,2-bischromonylbenzene derivatives from phthalic acid and o-hydroxy-acetophenone derivatives by Baker-Venkataraman-rearrangement flavone-2'-carboxylic acid derivatives are obtained in one step. This is a simple way to get flavone-2' carboxylic acids and chromonoisocoumarines.

Wie wir gesondert berichten<sup>1)</sup>, ist es uns nicht gelungen, 1,2-Bis(chromonyl-2)-benzol darzustellen. Bei der Baker-Venkataraman-Umlagerung des Phthalsäurebis(2-acetylphenylesters) (**1** in Abb. 1) konnten wir weder das 1,2-Bis(chromonyl-2)-benzol noch das entsprechende Bis( $\beta$ -diketon), das als Zwischenprodukt zu erwarten ist, isolieren. Wir erhielten vielmehr ein schmieriges Reaktionsprodukt, aus dem wir o-Hydroxyacetophenon und eine 2. Verbindung gewannen, die sich in  $\text{KHCO}_3$ -Lösung leicht löste und beim Ansäuern unverändert wieder ausfiel. Bei der Reaktion mit Barbitursäure + Acetanhydrid nach Eiden<sup>2)</sup> entstand die für Flavone charakteristische intensiv rote Farbe. Das UV-Spektrum mit einem langwelligen Absorptionsmaximum bei 295 nm (Methanol) ist für ein Flavon typisch. Wir erkannten die Substanz als Flavon-2'-carbonsäure (**2** in Abb. 1), was auch durch Molekulargewichtsbestimmungen und Elementaranalysen der Verbindung und ihres Methyl-esters bestätigt wurde. Sie entsteht aus dem Phthalsäurediester durch Umlagerung der einen und Abspaltung der anderen o-Hydroxyacetophenongruppe. Zum weiteren Beweis stellten wir die Substanz auf einem anderen Weg (Abb. 2), von Benzaldehyd-2-carbonsäure und o-Hydroxyacetophenon ausgehend, dar. Bei der Kondensation dieser Verbindungen entsteht zunächst nicht das entsprechende Chalkon-, sondern das Phenacylphthalidderivat<sup>3)</sup>. Die Oxidation dieser Verbindung mit Selendioxid zur Flavon-2'-carbonsäure liefert nur eine sehr schlechte Ausbeute. Wir führten darum zunächst eine Methylierung zum 2'-Hydroxy-chalkon-2-carbonsäuremethyl-

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

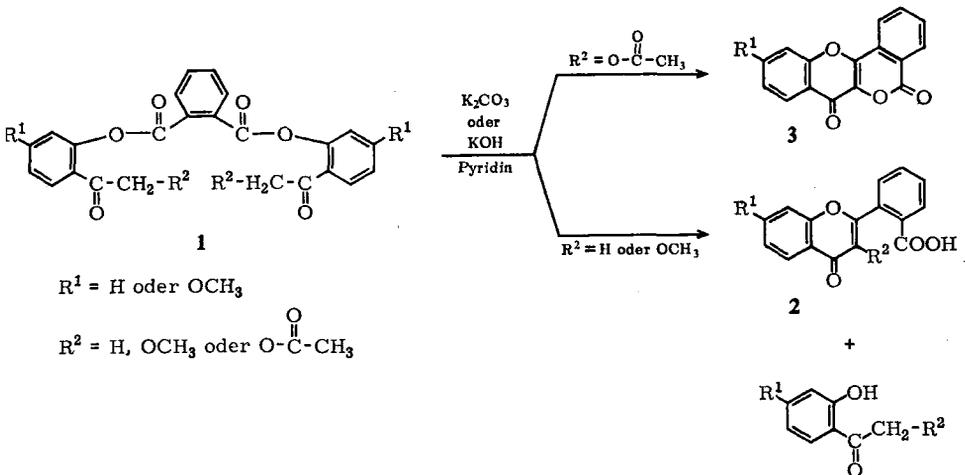
<sup>1)</sup> G. Wurm und H. Loth, Arch. Pharmaz. 303, 428 (1970).

<sup>2)</sup> F. Eiden, Arch. Pharmaz. 295, 127 (1962).

<sup>3)</sup> G. Goldschmidt, Mh. Chem. 12, 474 (1891).

ester durch, der mit  $\text{SeO}_2$  in wesentlich besserer Ausbeute zum Flavon-2'-carbonsäuremethylester oxidiert wurde; durch alkalische Verseifung erhielten wir hieraus die freie Säure.

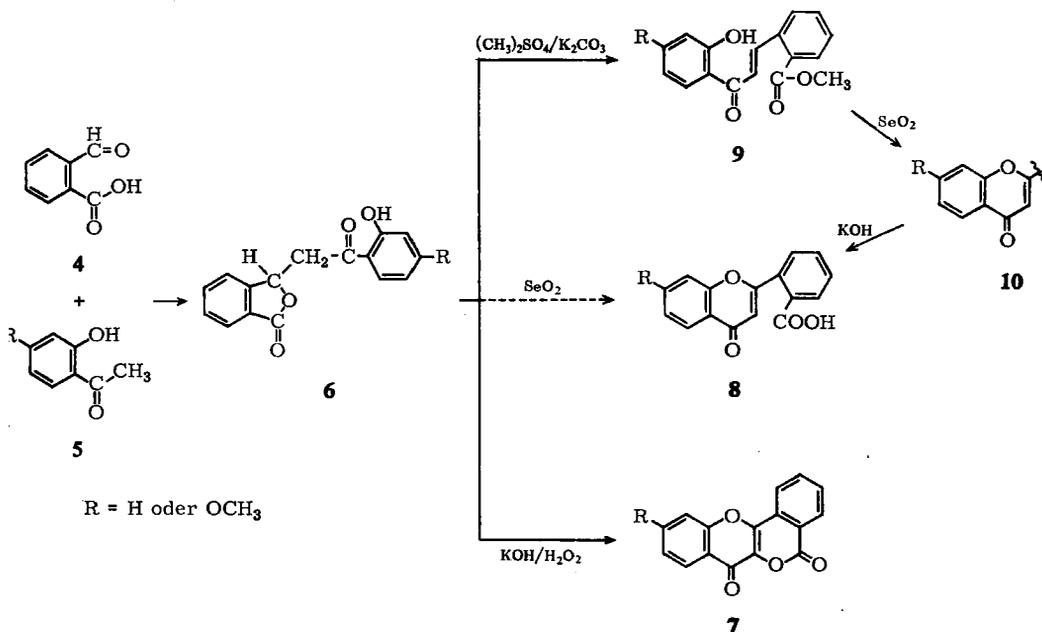
5,7-Dimethoxyflavon-2'-carbonsäure haben wir durch Umlagerung des Phthalsäure-bis(2-acetyl-3,5-dimethoxyphenylesters) dargestellt. Die Baker-Venkataraman-Umlagerung der symmetrischen Phthalsäure-bis(acetylphenylester)-derivate darf darum als allgemein anwendbare, leicht und schnell durchführbare Synthese von Flavon-2'-carbonsäuren angesehen werden, die gute Ausbeuten liefert. Man kann auf diesem Wege auch in einfacher Weise Chromono-(2',3'-3,4)-isocumarinderivate darstellen, wenn man von  $\omega$ -Benzoyloxy-2-hydroxyacetophenonderivaten ausgeht. Bei der im alkalischen Milieu durchgeführten Umlagerung erfolgt auch eine hydrolytische Abspaltung der Benzoesäure. Die dabei freiwerdende Hydroxylgruppe reagiert mit der Carboxylgruppe, die durch die Abspaltung des *o*-Hydroxyacetophenons frei wird, unter Laktonringbildung. Wir synthetisierten nach Veresterung von Phthalsäure mit 2 Molekülen  $\omega$ -Benzoyloxy-2-hydroxy-4-methoxyacetophenon in nur einem weiteren Schritt 7'-Methoxy-chromono-(2',3'-3,4)-isocumarin, das nach der vorgeschlagenen Nomenklatur<sup>4)</sup> auch als 3-Methoxy-6,13-dehydropeltogynan-11,14-dion bezeichnet wird. Zum Strukturbeweis wurde diese Verbindung durch Algar-Flynn-Oyamada-Oxidation des 3-(2'-Hydroxy-4'-methoxyphenacyl)phthalids<sup>5)</sup> dargestellt. — King und Mitarb.<sup>6)</sup> hatten ebenfalls die Baker-Venkataraman-Umlagerung zur Synthese von Chromonoisocumarinderivaten benutzt. Diese Autoren gingen jedoch von gemischten Diestern der 3,4-Diäthoxy-phthalsäure aus, deren Herstellung umständlicher ist.



<sup>4)</sup> C. A. Jain, P. D. Sarpal und T. R. Seshadri, Tetrahedron Letters (London) 1966, 4381.

<sup>5)</sup> P. Venturella und A. Bellino, Ann. Chem. (Roma) 50, 907 (1960).

<sup>6)</sup> F. E. King, T. J. King und P. J. Stokes, J. chem. Soc. (London) 1954, 4594.



### Beschreibung der Versuche

#### I. Phthalsäure-bis(2-acetylphenylester)

Die Mischung von 20,3 g Phthalsäuredichlorid, 27,2 g o-Hydroxyacetophenon und 60 ml Pyridin wurde 30 Min. auf dem  $\text{H}_2\text{O}$ -Bad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Ansatz mit eisgekühlter Salzsäure angesäuert, die Fällung mit viel  $\text{H}_2\text{O}$  und wenig MeOH gewaschen und dann aus n-Butanol umkristallisiert: Farblose Nadeln, Ausbeute 80%, Schmp. 162—163°.

$\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{O}_6$  Ber.: Mol.-Gew. 402,4 Gef.: Mol.-Gew. (osm.) 370 ( $\text{CHCl}_3$ )

#### II. Phthalsäure-bis(2-acetyl-3,5-dimethoxyphenylester)

Die Mischung von 1 g Phthalsäuredichlorid, 2 g Phloracetophenondimethyläther und 5 ml Pyridin wird wie bei I umgesetzt und aufgearbeitet. Das braune Rohprodukt wird mit Kohle in n-Butanol gekocht. Nach dem Filtrieren kristallisieren farblose Nadeln, Ausbeute 50%, Schmp. 167—168°.

$\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{O}_{10}$  Ber.: Mol.-Gew. 522,5 Gef.: Mol.-Gew. (osm.) 487 ( $\text{CHCl}_3$ )

#### III. Phthalsäure-bis(2-methoxyacetyl-5-methoxyphenylester)

Die Mischung von 1 g Phthalsäuredichlorid, 2 g  $\omega$ -Methoxy-2-hydroxy-4-methoxyacetophenon und 4 ml Pyridin wird erwärmt bis Lösung eingetreten ist und dann 12 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann wird der Ansatz in  $\text{CHCl}_3$  aufgenommen und mit  $\text{HCl}$  und  $\text{H}_2\text{O}$  extrahiert. Nach dem Trocknen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wird die Lösung mit der doppelten Menge  $\text{CCl}_4$  versetzt und mit neutralem  $\text{Al}_2\text{O}_3$  gekocht, filtriert und zur Trockne eingengt. Aus n-Butanol kristallisiert, farblose Nadeln, Schmp. 93°, Ausbeute 55%.

$\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{O}_{10}$  Ber.: Mol.-Gew. 522,5 Gef.: Mol.-Gew. (osm.) 510 ( $\text{CHCl}_3$ )

## IV. Phthalsäure-bis(2-benzoyloxyacetyl-5-methoxyphenylester)

Die Mischung von 0,35 g Phthalsäuredichlorid, 1 g  $\omega$ -Benzoyloxy-2-hydroxy-4-methoxyacetophenon in 2 ml Pyridin wird wie bei III umgesetzt und aufgearbeitet. Farblose Nadeln. Ausbeute 50%, Schmp. 119—121°.

$C_{40}H_{30}O_{12}$  Ber.: Mol.-Gew. 702,7 Gef.: Mol.-Gew. (osm.) 710 ( $CHCl_3$ )

## V. 3-(2'-Hydroxy-phenacyl)-phthalid

wurde nach <sup>5)</sup> dargestellt. Farblose Nadeln, Schmp. 140—144° (Methanol).

## VI. 3-(2'-Hydroxy-4'-methoxy-phenacyl)-phthalid

wurde nach <sup>5)</sup> dargestellt. Farblose Nadeln, Schmp. 130° (Äthanol).

## VII. 2'-Hydroxychalkon-2-carbonsäuremethylester

10,8 g V, 5,1 g Dimethylsulfat und 20 g  $K_2CO_3$  wurden in 280 ml nicht getrocknetem Aceton 8 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das gelbe Filtrat wird mit wenig verd. HCl neutralisiert, filtriert, zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Methanol kristallisiert: Lange gelbe Nadeln, Ausbeute 85%, Schmp. 101—102°. Mit  $FeCl_3$  intensive Blaufärbung.

$C_{17}H_{14}O_4$  (282,3) Ber.: C 72,33 H 5,00  
Gef.: C 72,46 H 5,19

## VIII. 2'-Hydroxy-4'-methoxy-chalkon-2-carbonsäuremethylester

1 g VI, 1 ml Dimethylsulfat und 2,5 g  $KHCO_3$  wurden in 20 ml Aceton 6 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde wie bei VII aufgearbeitet. Aus Methanol kristallisiert zunächst VIII in langen, gelben Nadeln (Ausbeute 15%). Die überstehende Lösung wird vorsichtig abgossen (aus ihr kristallisiert bald ein blaßgelber Kristallbrei) und der Rückstand noch einmal aus Methanol kristallisiert; Schmp. 114—116°. Mit  $FeCl_3$  intensive Blaufärbung.

$C_{18}H_{16}O_5$  (312,3) Ber.: C 69,22 H 5,16  
Gef.: C 69,51 H 5,10

## IX. 2',4'-Dimethoxy-chalkon-2-carbonsäuremethylester

Der blaßgelbe Kristallbrei aus VIII wird mit  $CHCl_3$  an neutralem  $Al_2O_3$  (Woelm Akt. I) chromatographiert. Der fast farblose Vorlauf wird eingengt und der Rückstand aus Methanol kristallisiert: Blaßgelbe Nadeln, Schmp. 124—126°. Keine Reaktion mit  $FeCl_3$ .

$C_{19}H_{18}O_5$  (326,3) Ber.: C 69,93 H 5,56  $OCH_3$  23,53  
Gef.: C 70,02 H 5,27  $OCH_3$  27,65

## X. Flavoncarbonsäure-2'

A. 1 g I, 1 g  $K_2CO_3$  und 10 ml Pyridin wurden 3 Std. gekocht. Der erkaltete Ansatz wurde dann mit eiskühler HCl angesäuert und die Fällung erst aus n-Butanol, dann aus Methanol kristallisiert: Elfenbeinfarbene Nadeln, Ausbeute 75%, Schmp. 220°. Löslich in  $KHCO_3$ -Lösung, mit Barbitursäure in Acetanhydrid Bildung eines tiefroten Farbstoffes. Bildung eines Dinitrophenylhydrazons bei Raumtemperatur aus konz. methanol. Lösung.

$C_{16}H_{10}O_4$  Ber.: C 72,17 H 3,79 Mol.-Gew. 266,3  
Gef.: C 72,24 H 4,00 Mol.-Gew. 266 (osm., Aceton)

Dinitrophenylhydrazon: Schwarzrote Nadelchen, Schmp. 288° (Zers.).

$C_{22}H_{14}O_7N_4$  (446,4) Ber.: C 59,19 H 3,16 N 12,55  
Gef.: C 59,40 H 3,37 N 12,10

B. 3 g V und 9 g SeO<sub>2</sub> werden mit 10 ml Isoamylalkohol 24 Std. gekocht. Das Filtrat wird mit Sodalösung ausgeschüttelt; die wäßrige Phase wird nach dem Ansäuern mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert, das dann getrocknet und abgedampft wird. Das zurückbleibende Öl wird mit Ligroin versetzt und das sich dabei bildende Kristallinat mit heißem CCl<sub>4</sub> extrahiert. Der in CCl<sub>4</sub> unlösliche Rückstand wird aus Methanol kristallisiert und ist mit X.A identisch; der Mischschmp. von X.A und B zeigt keine Depression. Ausbeute 3%, Reakt. wie bei A.

#### XI. Flavon-2'-carbonsäuremethylester

A. 1 g X, 0,5 g Dimethylsulfat, 3 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 30 ml Aceton wurden 6 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Filtrieren wurde mit verd. HCl neutralisiert, filtriert und nach Abdampfen des Acetons aus Methanol kristallisiert: Farblose Würfel, Ausbeute 90%, Schmp. 128—130°. Reaktionen: Mit Barbitursäure-Acetanhydrid intensiv roter Farbstoff.

C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub> (280,3)	Ber.: C 72,85	H 4,32
	Gef.: C 73,05	H 4,49

B. 3 g VII und 6 g SeO<sub>2</sub> werden in 35 ml Isoamylalkohol 20 Std. gekocht und nach dem Filtrieren mit 120 ml CHCl<sub>3</sub> versetzt. Diese Mischung wird 3mal mit je 75 ml 2proz. NaOH, einmal mit 50 ml 2proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und einmal mit KHCO<sub>3</sub>-Lösung ausgeschüttelt und dann mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittelgemisch wird i. Vak. abgedampft und der Rückstand mit viel heißem Ligroin extrahiert, in Chloroform mit neutralem Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> gekocht und nach dem Eindampfen aus Methanol und abschließend aus CCl<sub>4</sub> kristallisiert. Die farblosen Würfel, Ausbeute 45%, sind mit XI.A identisch; eine Mischung von XI.A und B zeigt keine Schmp.-Depression. Reaktionen wie bei A.

#### XII. 5,7-Dimethoxyflavon-2'-carbonsäure

1 g II wurde wie bei X.A umgesetzt und aufgearbeitet. Aus Methanol elfenbeinfarbene Nadeln, Ausbeute 60%, Schmp. 249—250°, Reaktionen wie bei X.A.

C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub> (326,3)	Ber.: C 66,26	H 4,33	OCH <sub>3</sub> 19,02
	Gef.: C 65,98	H 4,46	OCH <sub>3</sub> 19,30

#### XIII. 3,7-Dimethoxyflavon-2'-carbonsäure

0,8 g III und 0,8 g KOH in 15 ml Pyridin wurden unter Rühren 4 Std. auf 70° erwärmt. Aufgearbeitet wurde wie bei X.A. Aus Methanol farblose Nadeln, Ausbeute 50%, Schmp. 200°, Reaktion: Mit Barbitursäure-Acetanhydrid Bildung eines intensiv roten Farbstoffs.

C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub> (326,3)	Ber.: C 66,26	H 4,33	OCH <sub>3</sub> 19,02
	Gef.: C 66,51	H 4,41	OCH <sub>3</sub> 18,88

#### XIV. 3-Methoxy-6,13-dehydropeltogynan-11,14-dion

A. 1 g IV und 1 g KOH in 15 ml Pyridin wurden wie bei XIII umgesetzt und aufgearbeitet. Aus n-Butanol farblose Nadeln, Ausbeute 55%, Schmp. 279—281°. Reaktionen: Mit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gelbgrüne Fluoreszenz.

C <sub>17</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub> (294,3)	Ber.: C 69,39	H 3,42
	Gef.: C 69,16	H 3,15

B. 0,7 g VI wurden nach <sup>5)</sup> umgesetzt und aufgearbeitet. Aus n-Butanol farblose Nadeln. Schmp. 279—281°, der Mischschmp. mit A zeigt keine Depression, Reaktion mit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wie bei A.

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