

F. Eiden und H. Fenner

## Ringaufspaltung von Chromon mit CH-aciden Verbindungen in Acetanhydrid\*)

### 21. Mitt. über Untersuchungen an 4-Pyronen<sup>1)</sup>

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin

(Eingegangen am 28. Juli 1968)

Chromon (**6**, R = H) reagiert mit 1,3-Dimethylbarbitursäure (**3**) in Acetanhydrid zum Pyrimidino-benzopyranylidene-Derivat **8**, in Anwesenheit von Basen zum o-Hydroxybenzoyl-barbituryl-äthen **10**. **8** entsteht auch mit **3** aus dem Chromenylidene-Derivat **5**, R = H, das durch Decarboxylieren der Carbonsäure **4**, R = H, oder durch Erhitzen von **8** in methanolischer Kalilauge gewonnen werden kann. Mit 1,3-Diphenyldioxypyrazolidin (**14**) entsteht aus **6**, R = H, neben o-Hydroxyacetophenon das Bispyrazolidino-methin **16**.

#### Ring Cleavage of Chromone with CH-acid Compounds in Acetic Anhydride

The reaction of chromone (**6**, R = H) with 1,3-dimethylbarbituric acid (**3**) leads in acetic anhydride to the pyrimidino-benzopyranylidene derivative **8**; in the presence of bases to o-hydroxybenzoyl-barbituryl ethene **10**. Derivative **8** is also formed by the reaction of **3** with the chromenylidene derivative **5**, R = H, which can be obtained by decarboxylation of **4**, R = H, or by heating **8** in methanolic potassium hydroxide. 1,3-Diphenyldioxypyrazolidine (**14**) reacts with **6**, R = H, to form bispyrazolidino methine **16** and o-hydroxyacetophenone.

Wie wir gezeigt haben, reagieren Chromone (**6**) mit aktivierten Methylenverbindungen beim Erhitzen in Acetanhydrid zu Pyranylidene-Derivaten (**5**), wenn in 2-Stellung des Benzopyrons Alkyl- oder Arylreste (**6** bzw. **5**, R = CH<sub>3</sub> oder C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) sitzen<sup>2)</sup>. Die so gebildeten orange- oder ziegelroten Substanzen eignen sich wegen ihrer charakteristischen UV-Spektren zum Nachweis von Chromonen.

Wir haben nun gefunden<sup>3)</sup>, daß beim Versuch, 2-unsubstituiertes 4-Chromon (**6**, R = H) mit 1,3-Dimethylbarbitursäure (**3**) durch Erhitzen in Acetanhydrid zu **5**, R = H, zu kondensieren, ein tieferer Farbstoff entsteht, dessen Summenformel C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O zeigt, daß sich hier Chromon und CH-acide Verbindung im Verhältnis 1 : 2 umgesetzt haben und daß dabei zwei Äquivalente Wasser abgespalten worden sind. Bei der gaschromatographischen Analyse des umkristallisierten Farbstoffs wurden keine weiteren Nebenprodukte gefunden.

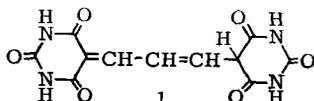
\*) Herrn Prof. Dr. G. Schenck zum 65. Geburtstag gewidmet.

<sup>1)</sup> 20. Mitt. F. Eiden und H. Fenner, Chem. Ber. *101*, 3403 (1968).

<sup>2)</sup> F. Eiden und I. Kochs, *Planta med.* *15*, 81 (1967).

<sup>3)</sup> F. Eiden und H. Fenner, *Tetrahedron Letters* *1967*, 4487.

Das UV-Spektrum der Verbindung zeigt je nach Lösungsmittel ein Hauptmaximum bei 452 nm (Dioxan) oder 467 nm (Eisessig). Vergleichbare Solvatochromieeffekte sind bei Trimethin-oxonolen von Barbitursäuren<sup>4)</sup>, z. B. 1, beobachtet worden.



Im IR-Spektrum des roten Farbstoffs findet man C=O/C=C-Banden bei 1715 und 1670/cm, die wir auch sonst bei Pyranylidenbarbitursäuren gefunden haben.

Das NMR-Spektrum, wegen schlechter Löslichkeit der Substanz in Trifluoressigsäure aufgenommen, leistet einen wichtigen Beitrag zur Strukturaufklärung des roten Farbstoffs. Bei einer Gesamtzahl von 18 Protonen werden 6 Protonen (4 aromatische und 2 Vinylprotonen) durch ein Multiplett bei  $\delta = 7,5 - 8,1$  ppm vertreten. 12 N-Methylprotonen liefern 3 separate Signale: je ein Singulett bei 3,6, 3,7 und 3,9 ppm im Verhältnis 6 : 3 : 3. Dies spricht für symmetrische Bindungsverhältnisse bei der einen Barbitursäuregruppe, für ungleichartige bei der zweiten.

Im Massenspektrum wird neben dem Molekülion ( $m/e = 422$ ) ein Schlüsselbruchstück mit der Massenzahl 267 registriert, das durch Abspalten eines Dimethylbarbitursäurerestes entstanden sein sollte (M-155).

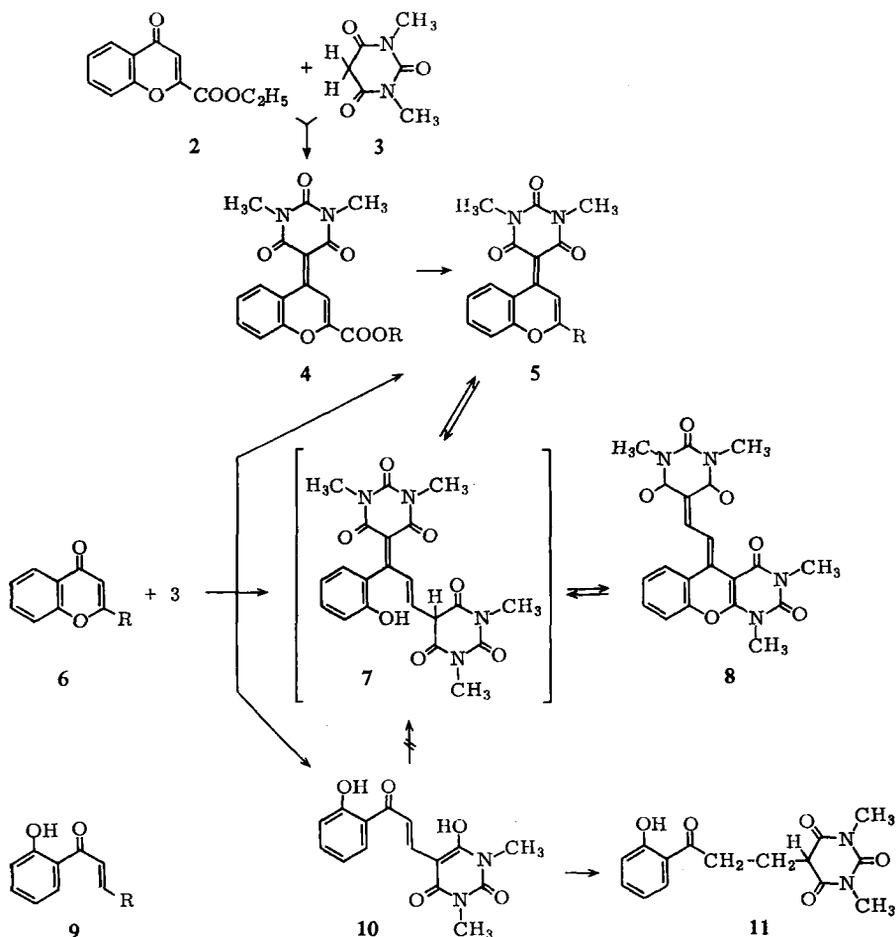
Mit Hilfe der Spektren und bei Kenntnis des Verhaltens von Chromonen gegenüber CH-aciden Verbindungen<sup>5) 2)</sup> läßt sich das Entstehen des roten Farbstoffs wie folgt interpretieren: Das Chromon 6 (R = H) reagiert mit 3 in 4- oder 2-Stellung unter Bildung des Chromenyliden-Derivates 5 (R = H) oder nach Ringaufspaltung zu 10. 5 kann nun wiederum mit 3 unter Ringaufspaltung zu 7 und anschließendem erneuten Ringschluß zu 8 reagieren; 10 kann mit 3 an der Carbonylgruppe zu 7 kondensieren und dann 8 bilden.

Eine Entscheidung für einen der beiden Reaktionswege sollte durch Darstellen der beiden Zwischenprodukte 5, R = H, bzw. 10 und Umsetzen mit Dimethylbarbitursäure (3) in Acetanhydrid getroffen werden.

Um 5, R = H, herzustellen wurde 3 mit 2 in Acetanhydrid zu 4, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, kondensiert. Der so gebildete Chromenyliden-carbonsäureester ließ sich zur Säure 4, R = H, verseifen, die dann zu 5, R = H, decarboxyliert werden konnte.

<sup>4)</sup> R. C. Shepherd, J. chem. Soc. (London) 1964, 4410.

<sup>5)</sup> A. Schönberg, E. Singer und M. M. Sidky, Chem. Ber. 94, 253, 660 (1961); A. I. Kiprianov und A. F. Tolmachev, Z. allg. Chem. (russ.) 30, 638, 2892 (1960); C. A. 54, 24703 g (1960) bzw. 55, 17313 g (1961); F. Eiden und H. Fenner, Chem. Ber. 101, 2894 (1968).



Im UV-Spektrum läßt sich die erfolgreiche Decarboxylierungsreaktion durch eine hypochrome Verschiebung des Hauptmaximums ausweisen: Die Carbonsäure **4**, R = H, zeigt eine Maximalabsorption bei 452 nm, das Chromenyliden-Derivat **5**, R = H, bei 443 nm (beide in Eisessig). Auch die IR-Spektren zeigen charakteristische Unterschiede: im Spektrum der Carbonsäure treten vier Banden im Carbonylbereich auf: 1640, 1650, 1712 und 1735/cm; das decarboxylierte Derivat zeigt nur noch drei: 1640, 1650 und 1705/cm.

Im NMR-Spektrum von **5**, R = H, lassen sich die C-2- und C-3-Protonen wie beim Chromon selbst als Dubletts (H-2:  $\delta = 8,6$  ppm, H-3 = 7,9 ppm, J = 6,0 Hz)

registrieren, die 6 N-Methylprotonen wurden durch ein Singulett bei 3,4 ppm angezeigt.

Die Synthese von **10** gelang durch Erwärmen des Chromons **6**, R = H, oder von  $\omega$ -Formyl-o-hydroxy-acetophenon (**9**, R = OH) bzw. des Enamins **9**, R = Piperidyl, mit **3** in einem Pyridin/Triäthylamin-Gemisch. Die entstandene gelbe Verbindung **10** ließ sich durch katalytisches Hydrieren in die farblose Verbindung **11** umwandeln. Die UV-Spektren beider Verbindungen (**10** und **11**) zeigen sehr unterschiedliche Maxima (433 bzw. 325 nm, beide in Methanol), der Kurvenverlauf von **11** entspricht dem des o-Hydroxy-propiofenons. Die NMR-Spektren von **10** bzw. **11** zeigen das phenolische Proton bei  $\delta = 11,9$  bzw. 12 ppm an. Die N-Methylprotonen wurden in beiden Fällen bei 3,3 ppm registriert, die aromatischen Protonen in einem Multiplett zwischen 6,7 und 7,9 ppm gefunden. Während aber das Spektrum von **10** zwei Dubletts bei  $\delta = 8,2$  (Äthen-Proton in Nachbarschaft zur Barbitursäure) und  $\delta = 6,3$  (Äthen-Proton in Nachbarschaft zur Carbonylgruppe) mit einer Kopplungskonstanten von 6 Hz aufweist, wird im Spektrum des Hydrierungsproduktes **11** bei  $\delta = 2,6$  (Multiplett) und  $\delta = 3,2$  (Triplett) die Äthangruppierung angezeigt; ein Triplett bei  $\delta = 3,6$  ppm ist wahrscheinlich dem C-5-Proton der Barbitursäure zuzuordnen, während im Spektrum von **10** ein Singulett bei 4,0 ppm dafür spricht, daß der Barbitursäurerest enolisiert ist.

Bei der Reaktion von **5**, R = H, bzw. **10** mit Dimethylbarbitursäure (**3**) in Acetanhydrid entstand jedoch nur aus der Chromenylidenverbindung **5**, R = H, der rote Farbstoff **8**, während **10** sich nicht umsetzte.

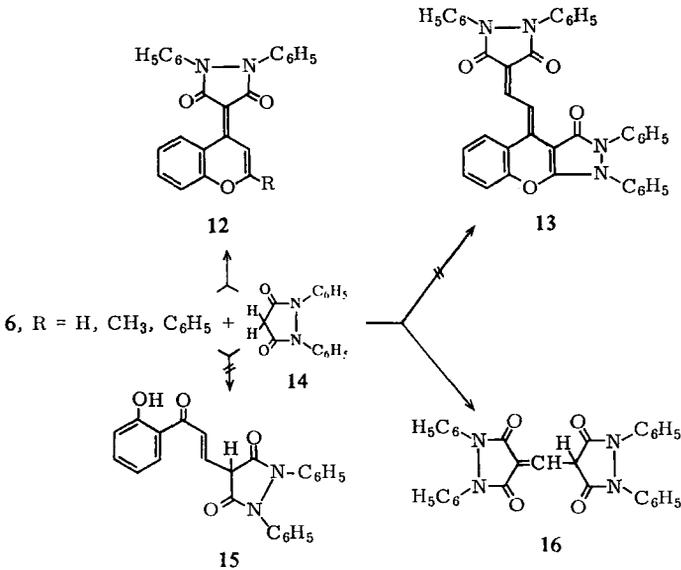
Wir haben bei den beschriebenen Reaktionen den Polymethinfarbstoff **7** als Zwischenprodukt formuliert. Wir haben versucht, **7** aus **8** durch alkalische Verseifung zu erhalten. Aus **8** entstand in methanolischer Kalilauge eine orangefarbene Lösung, die wahrscheinlich das Anion von **7** enthält. Beim Ansäuern wurde jedoch wieder **8** erhalten. Beim Behandeln mit heißer methanolischer Kalilauge aber wurde **8** aufgespalten und beim Aufarbeiten des Reaktionsgemisches erhielten wir **5** (R = H).

Schließlich ist bemerkenswert, daß man die beschriebene Reaktion von Chromon mit Dimethylbarbitursäure nicht ohne weiteres auf andere CH-acide Verbindungen übertragen kann.

Während 2-substituierte Chromone (**6**, R = CH<sub>3</sub> oder C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) mit Diphenyldioxopyrazolidin (**14**) in Acetanhydrid zu Benzopyranyliden-Derivaten des Typs **12** (R = CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) reagieren<sup>2)</sup>, entsteht aus unsubstituiertem Chromon (**6**, R = H) mit **14** in Acetanhydrid nicht **13**, sondern das gelbe Bisdiphenyldioxopyrazolidinomethin **16**<sup>6)</sup> neben 2-Hydroxyacetophenon (**17**). Auch in Pyridin/Triäthylamin ent-

<sup>6)</sup> F. Eiden, Arch. Pharmaz. 295, 533 (1962).

stehen diese beiden Substanzen (**16** und **17**) und es wird hier nicht, wie bei der Reaktion mit Dimethylbarbitursäure, ein Äthen-Derivat (**15**) gebildet.



Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Untersuchungen, den Herren Dr. W. Neudert und Dr. G. Schulz (Schering AG, Berlin) für das Anfertigen und Diskutieren von Massenspektren.

### Beschreibung der Versuche

#### Allgemeine Angaben

Schmp.: Opfer-Schaumgerät (nicht korr.); UV-Spektren: Spektralphotometer M 4 Q II (Zeiss), Lösungsmittel im allgemeinen Teil angegeben; IR-Spektren: Photometer 237 (Perkin-Elmer), in KBr; NMR-Spektren: A 60 (Varian), TMS als innerer Standard, wenn nicht anders angegeben, in CDCl<sub>3</sub>; Massenspektren: CH 4 (Krupp) bzw. M 66 (Varian); GC: 810/12 (F u. M Scientific); Säule: Chromosorb W 60/80 mesh; 5% Silicone gum rubber SE 30, Länge: 150 cm, Querschnitt: 3 mm, Temp. 280°, Trägergas 70 ml N<sub>2</sub>/Min., Flammenionisations-Detektor; Elementaranalysen: Analysenabteilung des Pharmazeutischen Instituts der Freien Universität Berlin und Fa. I. Beetz, Kronach/Ofr.; Mol.-Gew.-Bestimmungen: Dampfdruck-Osmometer Mechrolab und Knauer.

#### 2-Chromon-carbonsäureäthylester (**2**)

Darstellung über 2-Chromoncarbonsäure nach <sup>7)</sup> bzw. nach <sup>8)</sup>.

<sup>7)</sup> R. Heywang und St. v. Kostanecki, Ber. dtsh. chem. Ges. 35, 2887 (1902).

<sup>8)</sup> Z. J. Vejdecký, V. Trčka, O. Chyba und H. Chybová, Chem. Listy 47, 575 (1953); C. 1950—54, 2675.

## Chromon (6, R = H)

Darstellung nach <sup>9)</sup>.5-(4H-Chromenyliden)-1,3-dimethylbarbitursäure-2-carbonsäureäthylester (4, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)

Jeweils 0,1 Mol 2 und 3 wurden in 50 ml eines Acetanhydrid/Eisessig-Gemisches (2 : 1) 2 Std. rückfließend erhitzt. Während des Erhitzens oder nach dem Erkalten fielen dunkelrote Kristalle aus, die nach dem Absaugen und Waschen aus Dioxan oder Eisessig umkristallisiert wurden. Schmp. 262° (Zers.). Ausbeute 85% d. Th.

C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> (356,3)	Ber.: C 60,68	H 4,54	N 7,87
	Gef.: C 59,99	H 4,46	N 7,87

## 5-(4H-Chromenyliden)-1,3-dimethylbarbitursäure-2-carbonsäure (4, R = H)

0,1 Mol 4, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, wurde in Methanol gelöst und mit einer äquimol. Menge 10proz. methanol. Kalilauge 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Die orangefarbene Lösung wurde in 20proz. Schwefelsäure gegeben, die zerkleinertes Eis enthielt. Nach längerem Stehen wurde der dunkelrote Niederschlag abgesaugt, mit kaltem Wasser gewaschen und aus Dioxan oder Eisessig umkristallisiert. Schmp. 275° (Zers.).

C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> (328,3)	Ber.: C 58,54	H 3,68	N 8,53
	Gef.: C 58,45	H 3,70	N 8,24

## 5-(4H-Chromenyliden)-1,3-dimethylbarbitursäure (5, R = H)

Die Carbonsäure 4, R = H, wurde in kleinen Portionen (etwa 1 g) in einem mit einer Glasplatte bedeckten Becherglas von 15 cm Durchmesser und 25 cm Höhe 10 Std. in einem elektrisch beheizten und geregelten Silikonbad auf 250—260° erhitzt. 5, R = H, schied sich in reiner Form am oberen Gefäßrand ab. Ausbeute 20% d. Th. Orangerote Nadeln; Schmp. 253° (Zers.).

C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	Ber.: C 63,39	H 4,23	N 9,86	Mol.-Gew. 284,3
	Gef.: C 63,27	H 4,28	N 9,72	Mol.-Gew. 282 (Chloroform)

## 4-[2-(1,3-Dimethyl-2,4,6-trioxo-perhydro-pyrimidyliden-(5)-äthyliden)-[6,8-dimethyl-5,7-dioxo-5,6,7,8-tetrahydro-2,3-benzo-4H-pyrano-(2,3:d)pyrimidin] (8)

0,01 Mol Chromon (6, R = H) und 0,02 Mol 1,3-Dimethylbarbitursäure (3) wurden 2 Std. in 50 ml eines Acetanhydrid/Eisessig-Gemisches (2 : 1) rückfließend erhitzt. Aus der heißen Lösung wurde der größte Teil der Lösungsmittel abdestilliert. Zum Rückstand wurden nach dem Erkalten 30 ml Methanol gegeben. Die nach dem Kühlen auf -5° ausgefallenen dunkelroten Kristalle wurden abgesaugt und aus Eisessig oder Dioxan umkristallisiert. Schmp. 340° (Subl. und Zers.). Ausbeute 38% d. Th.

C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	Ber.: C 59,71	H 4,30	N 13,27	Mol.-Gew. 422,4
	Gef.: C 59,61	H 4,71	N 13,20	Mol.-Gew. 422 (Massenspekt.)

## 1-o-Hydroxybenzoyl-2-[perhydro-1,3-dimethyl-2,4,6-trioxopyrimidinyl-(5)]-äthen (10)

0,1 Mol Chromon (6, R = H) und 0,11 Mol 1,3-Dimethylbarbitursäure (3) wurden in Pyridin gelöst und nach Zusatz von 0,1 Mol Triäthylamin 2 Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Die heiße orangegelbe Lösung wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt, der zähe rotbraune Rückstand in wenig Äthanol gelöst. Diese Lösung wurde in Eis enthaltende

<sup>9)</sup> A. Schönberg und A. Sina, J. Amer. chem. Soc. 72, 3396 (1950).

10proz. Salzsäure getropft, der dabei ausfallende gelbe Niederschlag abgesaugt, mit viel kaltem Wasser gewaschen, getrocknet und aus Essigsäureäthylester umkristallisiert. Hellgelbe Nadeln, die an der Luft braungelb, beim Erhitzen in der Trockenpistole wieder gelb werden. Schmp. 169°. Ausbeute 56% d. Th.

$C_{15}H_{14}N_2O_5$	Ber.: C 59,62	H 4,67	N 9,27	Mol.-Gew. 302,3
	Gef.: C 59,78	H 4,54	N 9,26	Mol.-Gew. 307 (Chloroform)

Die gleiche Substanz entstand, wenn bei dieser Reaktion an Stelle von Chromon o-Hydroxy- $\omega$ -formyl-acetophenon (**9**, R = OH)<sup>10</sup>) oder  $\omega$ -Piperidino-o-hydroxy-acrylophenon (**9**, R = Piperidino)<sup>11</sup>) eingesetzt wurden.

#### 1-o-Hydroxybenzoyl-2-[perhydro-1,3-dimethyl-2,4,6-trioxopyrimidinyl-(5)]-äthan (**11**)

0,01 Mol **10** wurde in 30 ml Dioxan gelöst, mit 350 mg Palladium/Kohle (10proz.) versetzt und auf 70° erwärmt. Es wurde unter kräftigem Schütteln Wasserstoff eingeleitet bis zur Absorption von 1 Äquiv., wobei die Lösung farblos wurde. Nach dem Filtrieren wurde die Lösung eingengt und bei -5° aufbewahrt. Die dann ausfallenden farblosen Nadeln wurden abgesaugt und aus Dioxan umkristallisiert. Schmp. 137—139°.

$C_{15}H_{16}N_2O_5$	Ber.: C 59,22	H 5,29	N 9,21	Mol.-Gew. 304,3
	Gef.: C 59,14	H 5,26	N 9,25	Mol.-Gew. 301 (Chloroform)

#### Bis-1,2-diphenyl-3,5-dioxopyrazolidino-methin

0,01 Mol Chromon (**6**, R = H) und 0,02 Mol 1,2-Diphenyl-3,5-dioxopyrazolidin (**12**) wurden 2 Std. in 50 ml eines Acetanhydrid/Eisessig-Gemisches (2 : 1) rückfließend erhitzt. Beim Abkühlen der rotbraunen Lösung fielen gelbe Kristalle aus, die aus Eisessig umkristallisiert wurden. Schmp. 285—305° (Zers.).

$C_{31}H_{22}N_4O_4$ (514,5)	Ber.: C 72,36	H 4,31	N 10,89
	Gef.: C 72,28	H 4,40	N 10,71

Die gleiche Substanz entstand beim Erhitzen von **6**, R = H, und **12** in einem Pyridin/Triäthylamin-Gemisch, wie bei der Darstellung von **10** beschrieben.

Die Mutterlaugen der Reaktionsansätze wurden mit verd. Salzsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Nach Abdampfen des Äthers hinterblieb ein gelbliches Öl, das in der bekannten Weise mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin umgesetzt, ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon von **16** lieferte. Dieses erwies sich als identisch mit einem aus authentischem o-Hydroxyacetophenon dargestellten Hydrazon. Schmp. 214° (Dioxan).

<sup>10</sup>) Nach A. Schönberg und A. Sina<sup>9</sup>), verbessert nach F. Eiden und H. Haverland, Chem. Ber. 100, 2554 (1967).

<sup>11</sup>) Ch. W. Winter und C. S. Hamilton, J. Amer. chem. Soc. 74, 3999 (1952).