

Fritz Eiden und Helmut Fenner

Untersuchungen an γ -Pyronen, 19¹⁾

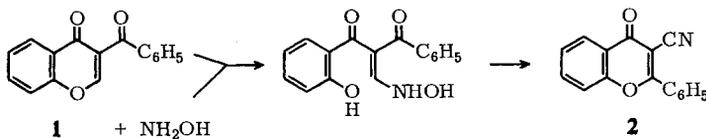
Reaktionen von 3-Benzoyl-chromon mit 1.3-Dimethyl-barbitursäure

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin

(Eingegangen am 14. März 1968)

3-Benzoyl-chromon (**1**) setzt sich mit 1.3-Dimethyl-barbitursäure (**4**), je nach Reaktionsbedingungen, zu den 3-substituierten Flavon-Derivaten **5** bzw. **9** um.

Durch Umsetzen von 3-Benzoyl-chromon (**1**) mit Hydroxylamin gelingt es 3-Cyanflavon (**2**) darzustellen²⁾.



Wir haben nun versucht, 3-Benzoyl-chromon mit CH-aciden Verbindungen zur Reaktion zu bringen und dazu **1** mit 1.3-Dimethyl-barbitursäure (**4**) in Pyridin/Triäthylamin erwärmt. Aus der orangefarbenen Lösung konnten wir eine braune, schlecht zu reinigende Substanz isolieren; diese ließ sich durch Erhitzen in Eisessig unter Zusatz von wenig Schwefelsäure in eine hellgelbe, gut umkristallisierbare Verbindung umwandeln. Deren Summenformel $C_{22}H_{16}N_2O_5$ spricht für die Umsetzung äquimolarer Mengen **1** und **4** unter Verlust eines Äquivalentes Wasser. Demnach ist die Bildung von **3**, **5** oder **6** denkbar.

Das UV-Spektrum des Reaktionsproduktes mit Maxima bei 347, 305, 280 und 243 nm (in Dioxan) spricht gegen die Formel **3**, da solche Chromanyliden-Derivate erheblich weiter im Sichtbaren absorbieren³⁾.

Das IR-Spektrum zeigt eine Lactam-Carbonylbande bei 1680/cm, die Bande eines ungesättigten Ketons bei 1660/cm und C=C-Banden bei 1615 und 1600/cm. Dieses Spektrum paßt sowohl zur Flavonformel **5** als auch zur Chromonformel **6**.

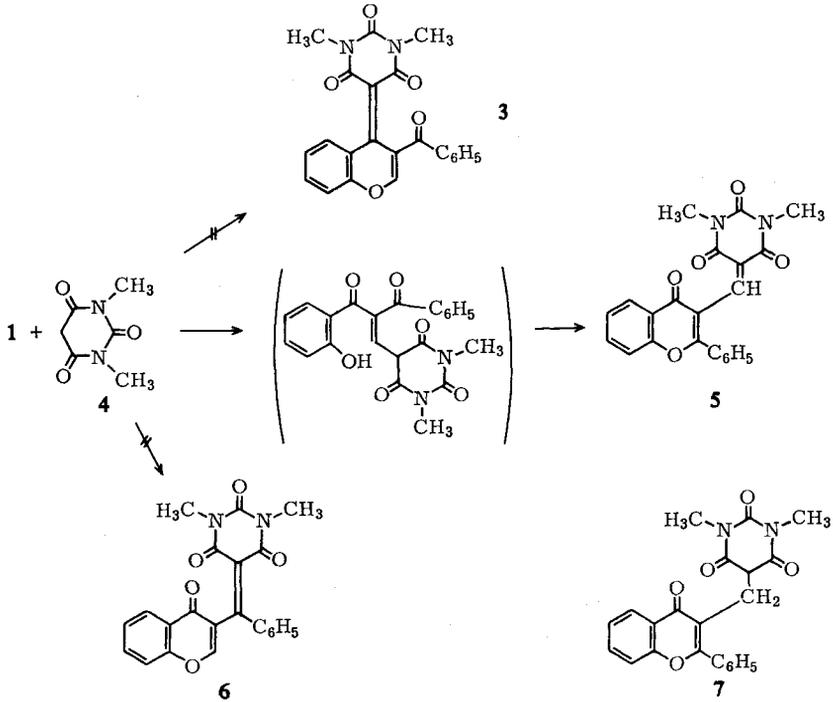
Im NMR-Spektrum treten zwei dicht beieinander liegende Singulets für je drei N-Methylprotonen bei δ 3.30 und 3.35 ppm auf sowie ein Multipllett für acht aro-

¹⁾ 18. Mittel.: F. Eiden und H. Haverland, Arch. Pharmaz. (im Druck); 17. Mittel.: F. Eiden H. Müller und G. Bachmann, Tetrahedron Letters [London] 1968, 2903.

²⁾ F. Eiden und H. Haverland, Naturwissenschaften 52, 513 (1965).

³⁾ F. Eiden und I. Kochs, Planta med. [Stuttgart] 15, 81 (1967).

matische Protonen bei 7.55 ppm. Ein für Chromone typisches Doppeldublett bei 8.25 ppm ($J = 8$, $J = 2$ Hz) ist dem C-5-Proton des Chromonringes zuzuordnen, ein Singulett bei 7.90 ppm dem Methin-Proton in Formel **5** oder aber dem C-2-Proton in Formel **6**.

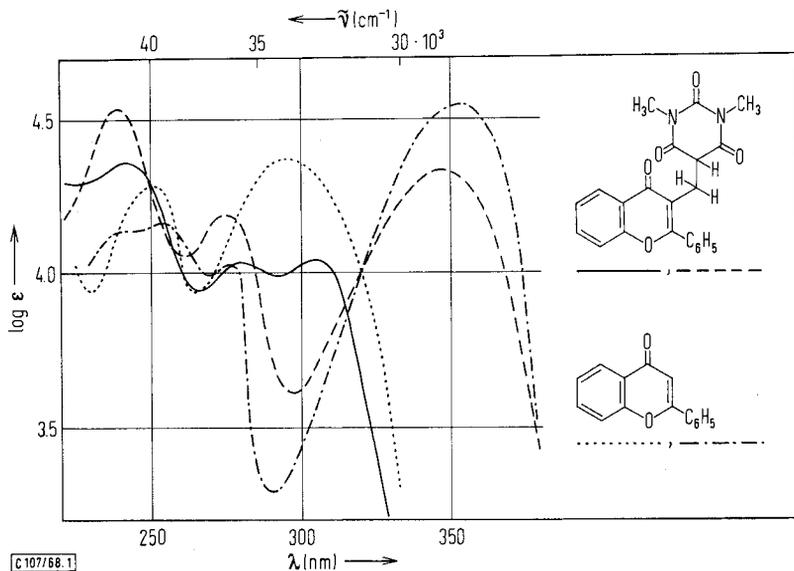


Die Verbindung addierte mit Palladium/Kohle als Katalysator in heißem Dioxan ein Äquivalent Wasserstoff. Das UV-Spektrum der entstandenen kristallinen, farblosen Substanz ist zwar dem Flavonspektrum ähnlich, hat aber zwei Maxima im langwelligen Teil (Abbild.).

In konz. Schwefelsäure zeigt das Hydrierungsprodukt die gleiche bathochrome Verschiebung des Hauptmaximums im Spektrum wie Flavon (Abbild.). Das spricht für die Hydrierung der Barbitursäure-methin-Doppelbindung in **5** und die Bildung des 3-Flavon-Derivates **7**.

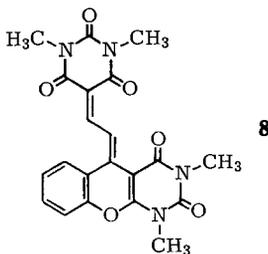
Auch das IR-Spektrum des Hydrierungsproduktes paßt zu dieser Formel: Carbonylbanden bei 1700 und 1670/cm und, im Gegensatz zum IR-Spektrum von **5**, nur noch eine C=C-Bande bei 1615/cm.

Das NMR-Spektrum spricht ebenfalls für die Formel **7**. Es zeigt ein Singulett für sechs *N*-Methylprotonen bei δ 3.22 ppm und Aufspaltungen höherer Ordnung für das C-5-Proton des Barbitursäurerestes (Multiplett, Schwerpunkt 3.9 ppm) und die benachbarten CH₂-Protonen (Multiplett, Schwerpunkt 3.4 ppm). Neben den Aromaten-Signalen läßt sich wieder das charakteristische Doppeldublett des Chromon-C-5-Protons beobachten.



UV-Spektren von 7: ——— Methanol, - - - - - konz. Schwefelsäure; Flavon: ····· Methanol, - · - · - konz. Schwefelsäure

Nun haben wir kürzlich gezeigt, daß in 2-Stellung unsubstituiertes Chromon mit 1.3-Dimethyl-barbitursäure beim Erhitzen in Acetanhydrid unter Bildung des tiefroten Polymethinoxonols **8** reagiert¹⁾.

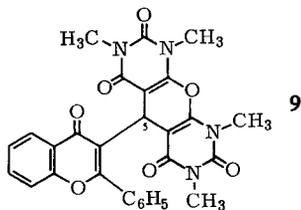


Darum untersuchten wir das Verhalten von **1** und **4** beim Erhitzen in Acetanhydrid. Wir erhielten eine farblose, hochschmelzende Substanz mit der Summenformel $C_{28}H_{22}N_4O_7$. Hier haben also Dimethylbarbitursäure und Benzoyl-chromon miteinander im Verhältnis 2 : 1 unter Abspaltung von zwei Äquivalenten Wasser reagiert.

Wenn bei dieser Umsetzung die Chromon-Carbonylgruppe reagiert hätte, müßte eine farbige Verbindung vorliegen³⁾. Das UV-Spektrum des Reaktionsproduktes zeigt jedoch die gleiche Lage der Maxima (295 und 250 nm) wie das Flavonspektrum, wenn auch mit geringerer Extinktion des Hauptmaximums (beide in Eisessig gemessen).

Das IR-Spektrum zeigt Lactam-Carbonylbanden bei 1700 und 1720/cm, eine Pyron-Carbonylbande bei 1660 und eine C=C-Bande bei 1615/cm.

Summenformel und Spektren sprechen für die Bildung eines Dipyrimidopyranylflavons entsprechend **9**.



Strukturbeweisend sind Kernresonanz- und Massenspektren. Im NMR-Spektrum werden die *N*-Methylprotonen durch zwei Singulett für jeweils sechs Protonen bei δ 3.4 bzw. 3.6 ppm repräsentiert — das entspricht den verschiedenen Nachbarn der *N*-Methylgruppen. Acht aromatische Protonen liefern ein Multipllett bei 7.9 ppm, das C-5-Proton des Chromonringes ist wiederum mit einer separaten Signalgruppe bei 8.1 ppm vertreten; ein Singulett bei 5.8 ppm für ein Proton paßt gut zum Pyran-Wasserstoffatom in 5-Stellung des Dipyrimidopyran-Systems in **9**.

Das Massenspektrum zeigt neben dem Molekül-Ion (m/e 526) als Schlüsselbruchstück (m/e 305) das Dipyrimidopyranyl-Ion an, das durch Abspalten des Flavonrestes aus **9** entstanden ist. Abspaltung eines CH_3NCO -Restes aus dem Dipyrimidopyranfragment erklärt den Peak m/e 248.

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

Beschreibung der Versuche

Schmelzpunktbestimmung: Opfer-Schaumgerät (nicht korr.); UV-Spektren: Spektralphotometer M4QII (Zeiss); IR-Spektren: Photometer 421 (Perkin-Elmer), in KBr; NMR-Spektren: Varian A 60, in Deuteriochloroform, TMS als innerer Standard; Massenspektren CH-4 (Atlas); Elementaranalysen: Fa. I. Beetz, Kronach/Ofr. und Analysenabteilung des Pharmazeutischen Instituts der Freien Universität Berlin. Ausbeuteangaben: einmal umkristallisierte und getrocknete Reaktionsprodukte.

3-[2.4.6-Trioxo-1.3-dimethyl-perhydro-pyrimidinyliden-(5)-methyl]-flavon (5): Je 0.01 Mol *3-Benzoyl-chromon (1)*⁴⁾ und *1.3-Dimethyl-barbitursäure (4)* wurden in 50 ccm Pyridin gelöst. Nach Zugabe von 0.01 Mol *Triäthylamin* wurde die Lösung gelb, nach 1stdg. Erwärmen auf dem Wasserbad rot. Der nach dem Abdestillieren im Wasserstrahlvak. verbleibende braune Rückstand wurde in Eisessig gelöst und unter Zusatz einiger Tropfen konz. *Schwefelsäure* 2 Stdn. rückfließend erhitzt. Man engte die noch heiße Lösung i. Vak. ein, versetzte nach dem Erkalten mit viel Wasser und kristallisierte das ausfallende, hellgelbe Produkt mehrmals aus Äthanol unter Zusatz von Kohle um. Schwach gelbe Nadeln, Schmp. 248—250° (sublimiert ab 160°), Ausb. 55%.

$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ (388.4) Ber. C 68.03 H 4.15 N 7.21

Gef. C 68.14 H 4.26 N 7.25 Mol.-Gew. 388 (massenspektroskop.)

⁴⁾ *F. Eiden* und *H. Haverland*, Chem. Ber. **100**, 2554 (1967).

3-[2.4.6-Trioxo-1.3-dimethyl-perhydro-pyrimidinyl-(5)-methyl]-flavon (7): Die Lösung von 0.01 Mol **5** in Dioxan wurde mit 400 mg Pd|Aktivkohle (10%) auf 70° erwärmt. Es wurde dann unter kräftigem Schütteln Wasserstoff bis zum Verbrauch eines Äquivalentes eingeleitet, der Katalysator abfiltriert, die Lösung eingeengt und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 161—163° (sublimiert). Ausb. 75%.

$C_{22}H_{18}N_2O_5$ (390.4) Ber. C 67.68 H 4.65 N 7.18 Gef. C 67.16 H 4.60 N 7.63

2.4.6.8-Tetraoxo-1.3.7.9-tetramethyl-5-[4-oxo-2-phenyl-4H-chromenyl-(3)]-1.2.3.4.6.7.8.9-octahydro-5H-dipyrimido[4.5-b:4'.5'-e]pyran (9): 0.01 Mol **1** und 0.02 Mol **4** wurden in 20 ccm Acetanhydrid und 10 ccm Eisessig 3 Stdn. rückfließend erhitzt. Die rötliche Lösung wurde dann i. Vak. eingeengt und der beim Köhlen entstehende Niederschlag aus Äthanol mit Kohle umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 321° (sublimiert ab 270°). Ausb. 60%.

$C_{28}H_{22}N_4O_7$ (526.5) Ber. C 63.87 H 4.21 N 10.64

Gef. C 63.99 H 4.27 N 10.42 Mol.-Gew. 526 (massenspektroskop.)

[107/68]