

Synthesen von Heterocyclen, 30. Mitt.:
Über Flaven- und Flavon-carbonsäuren

Von

E. Ziegler, K. Mayr und U. Roßmann

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

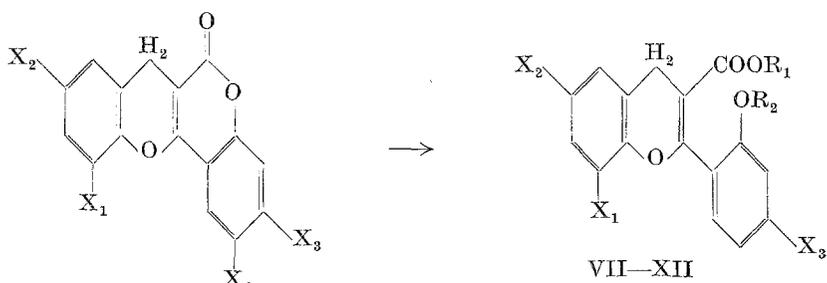
(Eingegangen am 5. Januar 1961)

Benzpyrano-cumarine lassen sich durch alkohol. Lauge am Lactonring zu Flaven-carbonsäuren-(3) aufspalten. Sie können ferner in Eisessig mit Hilfe von Chromsäure zu Benzpyrono-cumarinen oxydiert und diese dann zu Flavon-carbonsäuren-(3) hydrolysiert werden.

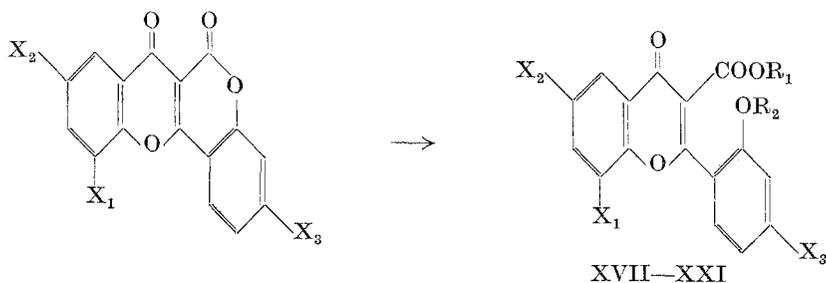
In einer früheren Mitteilung¹ sind verschiedene Synthesen von Benzpyrano-(2',3':4,3)-cumarinen beschrieben worden. Am geeignetesten für ihre Herstellung erwies sich die Umsetzung des 3-Benzylaminomethylen-4-hydroxycumarins mit 2,4-disubstituierten Phenolen bei 180°. Diese Benzpyrano-cumarine zeigen die Eigenschaft, sich in warmer alkohol. Lauge zu lösen, welcher Vorgang durch eine Hydrolyse des Lactonringes eingeleitet wird. Dafür spricht die Kupplungsfähigkeit des in Lösung befindlichen Systems I, welches bei seiner Neutralisation unter Lactonisierung den gekuppelten Grundkörper II gibt. Analog kuppelt das 6'-Chlor-8'-methyl-benzpyrano-(2',3':4,3)-cumarin III zum p-Nitrobenzolazokörper IV. Ein weiterer Beweis für die Aufspaltung des Lactonringes kann im Umsatz der alkoholisch-alkalischen Lösung von I mit Dimethylsulfat erblickt werden. In diesem Falle bildet sich ein Gemisch von 6,8-Dimethyl-2'-methoxy-flavencarbonsäure-(3) VII und ihrem Methylester VIII.

Wird in stark alkal. Lösung methyliert, so bildet sich auch bei einem großen Überschuß an Dimethylsulfat nur die Äthersäure VII. Führt man diese Reaktion nahe dem Neutralpunkt aus, so entsteht vorwiegend der

¹ E. Ziegler und K. Mayr, Mh. Chem. **92**, 246 (1961).



- I: $X_1 = X_2 = \text{CH}_3$, $X_3 = X_4 = \text{H}$
 II: $X_1 = X_2 = \text{CH}_3$, $X_3 = \text{H}$, $X_4 = \text{N}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NO}_2$
 III: $X_1 = \text{CH}_3$, $X_2 = \text{Cl}$, $X_3 = X_4 = \text{H}$
 IV: $X_1 = \text{CH}_3$, $X_2 = \text{Cl}$, $X_3 = \text{H}$, $X_4 = \text{N}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NO}_2$
 V: $X_1 = X_2 = \text{CH}_3$, $X_3 = \text{OCH}_3$, $X_4 = \text{H}$
 VI: $X_1 = X_2 = \text{Cl}$, $X_3 = X_4 = \text{H}$
- VII: $X_1 = X_2 = \text{CH}_3$, $X_3 = \text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{CH}_3$
 VIII: $X_1 = X_2 = \text{CH}_3$, $X_3 = \text{H}$, $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_3$
 IX: $X_1 = \text{CH}_3$, $X_2 = \text{Cl}$, $X_3 = \text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{CH}_3$
 X: $X_1 = \text{CH}_3$, $X_2 = \text{Cl}$, $X_3 = \text{H}$, $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_3$
 XI: $X_1 = X_2 = \text{CH}_3$, $X_3 = \text{OCH}_3$, $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{CH}_3$
 XII: $X_1 = X_2 = \text{Cl}$, $X_3 = \text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{CH}_3$



- XIII: $X_1 = X_2 = \text{CH}_3$, $X_3 = \text{H}$
 XIV: $X_1 = \text{CH}_3$, $X_2 = \text{Cl}$, $X_3 = \text{H}$
 XV: $X_1 = X_2 = \text{CH}_3$, $X_3 = \text{OCH}_3$
 XVI: $X_1 = X_2 = \text{Cl}$, $X_3 = \text{H}$
- XVII: $X_1 = X_2 = \text{CH}_3$, $X_3 = \text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$
 XVIII: $X_1 = X_2 = \text{CH}_3$, $X_3 = \text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{CH}_3$
 XIX: $X_1 = \text{CH}_3$, $X_2 = \text{Cl}$, $X_3 = \text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{CH}_3$
 XX: $X_1 = X_2 = \text{CH}_3$, $X_3 = \text{OCH}_3$, $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_3$
 XXI: $X_1 = X_2 = \text{CH}_3$, $X_3 = \text{OCH}_3$, $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{CH}_3$

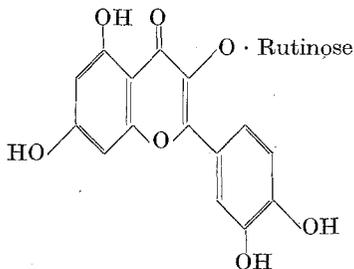
Ätherester VIII. Setzt man die Äthersäure VII in Benzol mit AlCl_3 um, dann tritt unter Entmethylierung und Ringschluß Rückbildung von I ein. Die Säure VII löst sich weder in Bicarbonat noch in verd. Ammoniak. In Alkalien und konz. Ammoniak setzt jedoch schon in der Kälte Salzbildung ein. Konz. HCl löst die Äthersäure VII wie auch den Ätherester VIII in geringem Maße unter Gelbfärbung. Versuche, die Säure VII zu decarboxylieren, schlugen fehl. Diese Erscheinung ist auch an den konstitutionell ver-

wandten Cyclen-4-pyridazon-carbonsäuren-(3)² beobachtet worden. Dieses auffallend geringe Reaktionsvermögen der Flavencarbonsäure-(3) VII [dies gilt auch für die später zu besprechenden Flavoncarbonsäuren-(3)] läßt vermuten, daß sie in Form eines inneren Pyryliumsalzes vorliegt.

Im Prinzip gilt das Gesagte auch für das bereits erwähnte 6'-Chlor-8'-methyl-benzpyranocumarin III, sowie für das 6',8'-Dimethyl-benzpyrano-7-methoxy-cumarin V und das 6',8'-Dichlor-benzpyranocumarin VI. Sie geben unter analogen Bedingungen die Körper IX bis XII.

Die Benzpyrano-cumarine I, III, V und VI können in siedendem Eisessig mit Chromsäure zu Benzpyrono-cumarinen (XIII bis XVI) oxydiert werden. Bei einem Versuch, den Grundkörper dieser Reihe aus 4-Hydroxycumarin und Salicylsäure aufzubauen, wird lediglich der Diplosal-Ester des Ausgangsstoffes erhalten. Da die chemischen und damit auch die physikalischen Eigenschaften der Benzpyrano- und Benzpyrono-cumarine sehr ähnlich sind, ist es zweckmäßig, das Oxydationsmittel im Überschuß anzuwenden. Auf diese Art erhält man die Benzpyrono-cumarine in Ausbeuten zwischen 46 und 77% d. Th. Sie lösen sich ebenfalls unter Öffnung des Lactonringes in alkohol. Lauge (z. B. zu XVII), wie durch Umsetzung mit Dimethylsulfat nachweisbar ist. Hierbei bilden sich o'-Methoxy-flavoncarbonsäuren-(3) bzw. deren Ester (XVII bis XXI).

Diese Flavoncarbonsäuren-(3) scheinen von Interesse, weil sie dem Rutin XXII in konstitutioneller Hinsicht verwandt sind. Pharmakologische Untersuchungen³ haben aber gezeigt, daß diese neuen Flavon-Derivate keine kapillarabdichtende Wirkung besitzen.



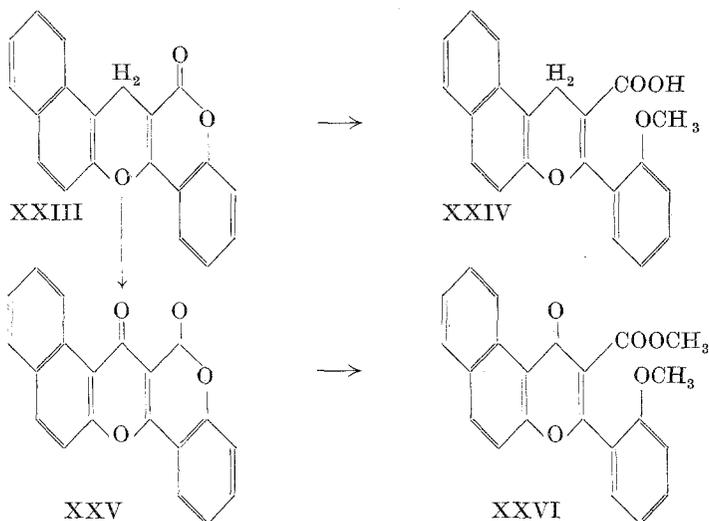
XXII

Die an den Benzpyrano-cumarinen durchführbaren Reaktionen lassen sich auch auf das Naphtho-pyrano-cumarin¹ XXIII übertragen. Einerseits entsteht aus XXIII durch Hydrolyse die Benzflaven-carbon-

² E. Ziegler und E. Nölken, Mh. Chem. **91**, 850 (1960).

³ Durchgeführt in der pharmakologischen Abteilung der Firma J. R. Geigy A. G., Basel.

säure XXIV, andererseits über das Naphthopyrno-cumarin XXV der Benzflavon-carbonsäureester XXVI.



Die an Flaven-carbonsäuren und ihren Estern untersuchten UV-Absorptionsspektren zeigen Maxima bei $\gamma' = 35000$ und 48000 (cm^{-1}), die entsprechenden Flavon-Derivate dagegen bei $\gamma' = 32000$ und 47000 .

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der J. R. Geigy A. G., Basel, durchgeführt, für die wir danken.

Experimenteller Teil

1. [6',8'-Dimethyl-benzpyrano-(2',3':4,3)]-6-(p-nitrobenzolazo)-cumarin II

0,6 g 6',8'-Dimethyl-benzpyrano-(2',3':4,3)-cumarin I werden in 1,5 g NaOH und 15 ml Äthanol gelöst, das Lösungsmittel abgedunstet, der Rückstand in H_2O aufgenommen und die Lösung mit dem entsprechenden Diazoniumsalz umgesetzt. Nach 1 Stde. fällt man das rote Kupplungsprodukt mit Essigsäure aus. Aus Äthanol bzw. Dioxan rote Plättchen vom Schmp. $224-225^\circ$; Ausb. 0,7 g (90% d. Th.).

$\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$. Ber. C 67,44, H 3,92, N 9,82. Gef. C 67,41, H 4,15, N 9,69.

2. [6'-Chlor-8'-methyl-benzpyrano-(2',3':4,3)]-6-(p-nitrobenzolazo)-cumarin IV

Aus 1 g III entstehen auf analoge Art 0,8 g IV (68% d. Th.). Aus Dioxan oder Xylol kristallisieren orangefarbene Plättchen vom Schmp. 224° .

$\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_5$. Ber. C 61,69, H 3,15, Cl 7,92, N 9,38.
Gef. C 61,61, H 3,32, Cl 7,86, N 9,44.

3. 6,8-Dimethyl-2'-methoxy-flavencarbonsäure-(3) VII

1 g 6',8'-Dimethyl-benzpyrano-(2',3':4,3)-cumarin I wird in 5 g NaOH und 15 ml Äthanol gelöst, mit H_2O verdünnt und portionsweise unter Schüt-

teln 1,8 ml Dimethylsulfat zugefügt. Das Rohprodukt fällt man aus NaOH—HCl um und reinigt es dann aus Äthanol. Prismen vom Schmp. 202°; Ausb. 0,7 g (67% d. Th.).

$C_{19}H_{18}O_4$. Ber. C 73,53, H 5,85. Gef. C 73,50, H 6,02.

4. *6,8-Dimethyl-2'-methoxy-flaven-carbonsäuremethylester-(3) VIII*

1 g der Säure VII wird in 10 ml 2 n NaOH gelöst und 2 Stdn. mit 1,5 ml Dimethylsulfat behandelt. Aus Äthanol Plättchen vom Schmp. 121°; Ausb. 0,9 g (86% d. Th.).

$C_{20}H_{20}O_4$. Ber. C 74,05, H 6,22. Gef. C 74,24, H 6,47.

Löst man 1 g des Esters VIII in 20 ml Butanol und erhitzt nach Zugabe von 2 g Na durch 2 Stdn., so fallen nach Verdünnen mit H_2O 0,4 g (42% d. Th.) VII an.

5. *6-Chlor-8-methyl-2'-methoxy-flavencarbonsäure-(3) IX*

1 g Benzpyrano-cumarin III wird wie üblich in 15 ml Äthanol mit 5 g NaOH behandelt und dann mit 1,8 ml Dimethylsulfat geschüttelt. Aus Äthanol Prismen vom Schmp. 185°; Ausb. 0,6 g (57% d. Th.).

$C_{18}H_{15}ClO_4$. Ber. C 65,36, H 4,57, Cl 10,72. Gef. C 65,17, H 4,41, Cl 10,72.

6. *6-Chlor-8-methyl-2'-methoxy-flavencarbonsäuremethylester-(3) X*

Beim Umsatz von 1 g Benzpyrano-cumarin III mit 2,2 ml Dimethylsulfat bilden sich 0,8 g X (76% d. Th.). Die Methylierung muß nahe dem Äquivalenzpunkt vorgenommen werden. Aus Methanol Nadeln vom Schmp. 88°.

$C_{19}H_{17}ClO_4$. Ber. C 66,18, H 4,96, Cl 10,29. Gef. C 66,29, H 4,95, Cl 10,41.

7. *6,8-Dimethyl-2',4'-dimethoxy-flavencarbonsäure-(3) XI*

Aus 1 g V und 1,8 ml Dimethylsulfat entstehen nach der unter 3. beschriebenen Arbeitsvorschrift 0,5 g XI (48% d. Th.). Aus Äthanol lange Nadeln vom Schmp. 199°.

$C_{20}H_{20}O_5$. Ber. C 70,58, H 5,92. Gef. C 70,81, H 5,80.

8. *6,8-Dichlor-2'-methoxy-flavencarbonsäure-(3) XII*

Unter analogen Bedingungen entstehen aus 1 g VI 0,55 g XII (53% d. Th.). Aus Äthanol Nadeln vom Schmp. 208°.

$C_{17}H_{12}Cl_2O_4$. Ber. C 58,14, H 3,44, Cl 20,20. Gef. C 58,36, H 3,27, Cl 20,06.

9. *6',8'-Dimethyl-benzpyrono-(2',3':4,3)-cumarin XIII*

1 g des Benzpyrano-cumarins I wird in 30 ml Eisessig gelöst und in der Siedehitze eine Lösung von 2 g Chromsäure in 10 ml Eisessig langsam zugefügt. Das nach dem Erkalten anfallende Rohprodukt läßt sich aus Eisessig kristallisieren. Ausb. 0,8 g (77% d. Th.); farblose Nadeln vom Schmp. 309°.

$C_{18}H_{12}O_4$. Ber. C 73,96, H 4,15. Gef. C 73,91, H 3,95.

10. *6,8-Dimethyl-2'-methoxy-flavoncarbonsäure-(3) XVIII*

1 g Benzpyrono-cumarin XIII wird in 2 g alkohol. NaOH gelöst, mit 2 ml H_2O verdünnt, dann 2 ml Dimethylsulfat bei 0° zugefügt und dieser

Ansatz 1 Stde. geschüttelt. Nach Verdünnen mit H₂O löst man den gewonnenen Niederschlag aus NaOH—HCl um. Aus Methanol, Äthanol oder Butanol farblose Nadeln vom Schmp. 228°. Ausb. 0,55 g (51% d. Th.).

C₁₉H₁₆O₅. Ber. C 70,37, H 4,96. Gef. C 70,48, H 4,86.

Als Nebenprodukt entstand *2-Hydroxy-3,5-dimethyl-benzoessäure*.

11. *6'-Chlor-8'-methyl-benzpyrono-(2',3':4,3)-cumarin XIV*

Bei der Oxydation von 1 g Benzpyrano-cumarin III mit Chromsäure in Eisessig fallen 0,75 g (71% d. Th.) XIV an. Aus Eisessig bzw. Butanol Nadeln vom Schmp. 286—287°.

C₁₇H₉ClO₄. Ber. C 65,48, H 2,92, Cl 11,39. Gef. C 65,62, H 2,82, Cl 11,27.

12. *6-Chlor-8-methyl-2'-methoxy-flavoncarbonsäure-(3) XIX*

Aus 1 g Benzpyrono-cumarin XIV entstehen nach der üblichen Methylierungsmethode 0,4 g XIX (38% d. Th.). Aus Äthanol oder Butanol farblose Nadeln vom Schmp. 168°.

C₁₈H₁₃ClO₅. Ber. C 62,70, H 3,80, Cl 10,29. Gef. C 62,77, H 3,78, Cl 10,62.

Als Nebenprodukt findet sich *2-Hydroxy-3-methyl-5-chlorbenzoessäure* („Eulan“).

13. *6',8'-Dimethyl-benzpyrono-(2',3':4,3)-7-methoxy-cumarin XV*

Die Oxydation von 1 g V führt zu 0,5 g XV (46% d. Th.). Aus Eisessig Nadeln vom Schmp. 288°.

C₁₉H₁₄O₅. Ber. C 70,81, H 4,37. Gef. C 70,53, H 4,35.

14. *6,8-Dimethyl-2',4'-dimethoxy-flavon-carbonsäure-methylester-(3) XX*

1 g der Verbindung XV wird in 5 g alkohol. NaOH mit 3 ml Dimethylsulfat methyliert. Aus Methanol Nadeln vom Schmp. 136°. Ausb. 0,5 g (46% d. Th.).

C₂₁H₂₀O₆. Ber. C 68,46, H 5,47. Gef. C 68,50, H 5,50.

Wird die Methylierung mit 2 ml Dimethylsulfat durchgeführt, so fallen 0,3 g (28% d. Th.) *6,8-Dimethyl-2',4'-dimethoxy-flavoncarbonsäure-(3)* an. Aus Äthanol Nadeln vom Schmp. 191°.

C₂₀H₁₈O₆. Ber. C 67,79, H 5,12. Gef. C 67,64, H 5,19.

15. *6',8'-Dichlor-benzpyrono-(2',3' : 4,3)-cumarin XVI*

Aus 1 g VI entstehen bei der Oxydation mit Chromsäure in Eisessig 0,5 g XVI (46% d. Th.). Aus Eisessig oder Butanol Nadeln vom Schmp. 261°.

C₁₆H₆Cl₂O₄. Ber. C 57,68, H 1,82, Cl 21,28. Gef. C 57,69, H 1,71, Cl 21,44.

16. *Diplosalester des 4-Hydroxycumarins*

1 g 4-Hydroxycumarin und 1 g Salicylsäure werden mit 3 ml POCl₃ 30 Min. erhitzt. Der in Lauge unlösliche Anteil beträgt 0,2 g (18% d. Th.). Aus Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 345°.

C₂₃H₁₄O₇. Ber. C 68,67, H 3,50. Gef. C 68,56, H 3,57.

Zum gleichen Produkt kommt man bei der Umsetzung vom 4-Hydroxycumarin und Diplosal mit POCl₃.

17. *2'-Methoxy-5,6-benzflaven-carbonsäure-(3)* XXIV

Aus dem Naphthopyrano-cumarin XXIII (1 g) kann nach der üblichen Methylierung XXIV (0,6 g = 58% d. Th.) erhalten werden. Aus Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 212°.

$C_{21}H_{16}O_4$. Ber. C 75,89, H 4,85. Gef. C 76,14, H 4,84.

18. *Naphthopyrono-(2',3' : 4,3)-cumarin* XXV

Aus 1 g XXIII entstehen bei der Oxydation mit Chromsäure 0,6 g (57% d. Th.) XXV. Aus Eisessig oder Butanol farblose Nadeln vom Schmp. 286°.

$C_{20}H_{10}O_4$. Ber. C 76,43, H 3,20. Gef. C 76,55, H 3,31.

19. *2'-Methoxy-5,6-benzflavon-carbonsäuremethylester-(3)* XXVI

1 g Naphthopyrono-cumarin XXV wird auf die übliche Art mit Dimethylsulfat bis zur Neutralisation behandelt. Aus Äthanol Nadeln vom Schmp. 138°. Ausb. 0,3 g (28% d. Th.).

$C_{22}H_{16}O_5$. Ber. C 73,22, H 4,46. Gef. C 73,03, H 4,38.