

Institut für Pharmazeutische Chemie<sup>1</sup> und Institut für Anorganische Chemie<sup>2</sup> der Technischen Universität Braunschweig, Germany

## Farbreaktionen zur Identitätsprüfung von Natriumcromoglicat

K. GÖRLITZER<sup>1</sup>, G. BADIA<sup>1</sup> and P. G. JONES<sup>2</sup>

*Herrn Prof. Dr. J. Knabe, Saarbrücken, mit den besten Wünschen zum 80. Geburtstag gewidmet*

Chromon-2-carbonsäure (**3**) reagiert mit Aminopyrazolon (**2**) in methanolischer Salzsäure zum orangeroten Polymethin-Farbstoff **4**. Der Cromoglicinsäuredimethylester (**6**) setzt sich mit **2** und Perchlorsäure zum Tetraperchlorat **7** des roten Azamerocyanins **8** um. Das bei der alkalischen Hydrolyse aus Natriumcromoglicat (**1a**) gebildete Phenol **9** kuppelt mit diazotierter Sulfanilsäure zum roten Azofarbstoff **10**. Das Chromon **6** bildet mit 1,3-Dimethylbarbitursäure (DMBS) in Acetanhydrid/Eisessig das rote Oxonol **12**. Cromoglicinsäure (**1b**) liefert unter diesen Bedingungen einen gelben Polymethin-Farbstoff **14**, dessen Struktur durch Röntgenkristallstrukturanalyse bewiesen wird.

### Identification of sodium cromoglicate by colour reactions

Chromone-2-carboxylic acid (**3**) reacts with aminopyrazolone (**2**) in methanolic hydrochloric acid to yield the orange-red polymethine dye **4**. Treating dimethyl cromoglicate (**6**) with compound **2** and perchloric acid leads to the tetraperchlorate **7** of the red azamerocyanine **8**. The phenol **9**, obtained from alkaline hydrolysis of sodium cromoglicate (**1a**), couples with diazotized sulfanilic acid to form the red azo dye **10**. The chromone **6** condenses with 1,3-dimethylbarbituric acid (DMBA) in acetic anhydride/acetic acid to the red oxonole **12**. Cromoglicinic acid (**1b**) reacts under these conditions to yield the yellow polymethine dye **14**, whose structure is elucidated by X-ray analysis.

### 1. Einleitung

Ph. Eur. 1997 [1] lässt zur Prüfung auf Identität von Natriumcromoglicat (DNCG), das zur Prophylaxe bei allergischem Asthma eingesetzt wird, außer dem Natrium-Nachweis als Alternativen zum IR-Spektrum neben der Bestimmung der Absorptionsmaxima im Phosphat-Puffer pH 7,4 eine Farbreaktion zu. Letztere besteht darin, dass mit Aminopyrazolon in salzsaurer methanolischer Lösung eine intensive Gelbfärbung auftritt. Die Struktur des farbigen Reaktionsprodukts ist unbekannt.

Jap. XIII [2] schreibt eine andere Farbreaktion vor. Beim Erhitzen von DNCG mit Natronlauge tritt Gelbfärbung auf; versetzt man die abgekühlte Lösung mit diazotierter Sulfanilsäure entsteht eine dunkelrote Farbe. Beweise für die Konstitution des Farbproduktes fehlen auch hier.

Nicht offizinell, aber prinzipiell als Nachweisreaktion geeignet, ist die Umsetzung von DNCG mit C,H-aciden Komponenten in Acetanhydrid/Eisessig (Eiden-Reaktion), bei der tief farbige Polymethinfarbstoffe zu erwarten sind. Über die Struktur der jeweils isolierten Farbprodukte wird hier berichtet.

### 2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

#### 2.1. Farbreaktion der Ph. Eur. 1997

Bei der Umsetzung von DNCG (**1a**) mit 4-Aminopyrazolon (**2**) in salzsaurer methanolischer Lösung kommen zahlreiche Reaktionsprodukte infrage. DNCG (**1a**) wird zunächst zu Cromoglicinsäure (CG) (**1b**) protoniert. Die Carboxyl-Funktion von CG kann entweder Kohlendioxid abspalten oder zum Methylester bzw. zum Amid reagieren. Die Carbonyl-Gruppe in 4-Position (vinyloger Ester) kann mit dem heteroaromatischen Amin zum *E*- und/ oder *Z*-Azomethin kondensieren. Im Falle einer primären Decarboxylierung ist ein nucleophiler Angriff desamins an C-2 unter Ringöffnung und Recyclisierung zum 4-Pyridon möglich. Zusätzlich ist bei der Glycerol-Brücke der CG

eine Dehydratisierung und nachfolgende Enoether-Spaltung zu diskutieren. Da die 5-Alkoxychromon-2-carbonsäure-Struktur in der CG doppelt vorkommt, vervielfachen sich die theoretisch denkbaren Produkte.

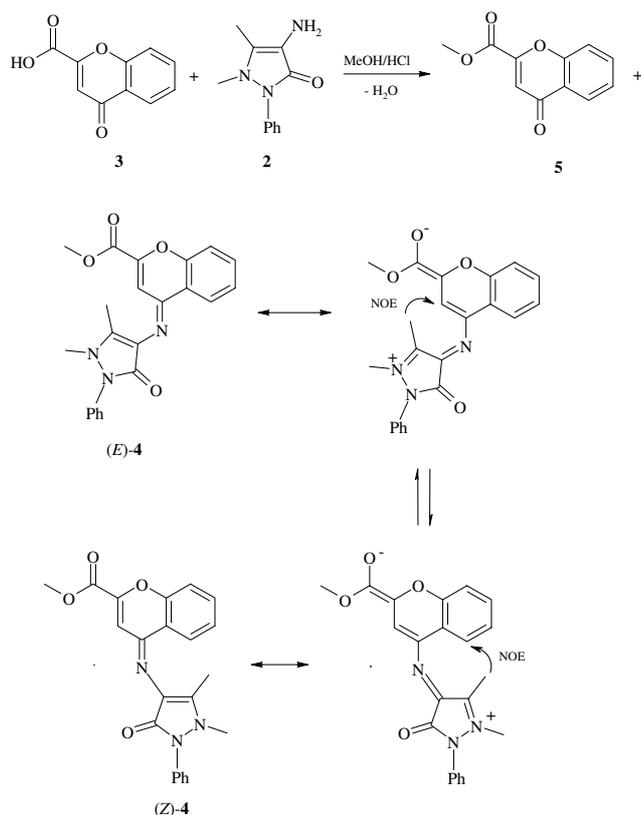
Deshalb wurde zunächst die Chromon-2-carbonsäure (**3**) als Modellschubstanz eingesetzt und zu dieser, in trockenem Methanol gelöst, das Reagenz **2** hinzugefügt und HCl-Gas eingeleitet.

Die auftretende Gelbfärbung schlägt nach einigen min in orangerot um. Das DC zeigt nach 45 min neben dem Farbprodukt **4** noch ein Nebenprodukt **5**, das sich nach Verdünnung des Reaktionsansatzes mit Wasser mit Diethylether ausschütteln lässt. Durch anschließende Extraktion mit Chloroform wird die gelbe Verbindung **4** isoliert.

Das Nebenprodukt **5** ist in Natronlauge unlöslich und wird durch das Signal für die Protonen einer Methoxy-Gruppe im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum sowie den Molpeak im EI-MS, der um 14 m/z über dem des Edukts liegt, als Chromon-2-carbonsäuremethylester identifiziert. Bei dem Farbprodukt **4** handelt es sich nach den spektroskopischen und analytischen Daten ebenfalls um einen Carbonsäuremethylester sowie um ein 1:1-Kondensationsprodukt der Reaktanden unter Eliminierung von 1 mol Wasser. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bleiben die Protonen einerseits vom Chromonsäureester und andererseits vom Aminopyrazolon nahezu unverändert erhalten.

Da im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum das Signal für die 4-Chromon-carbonyl-Gruppe fehlt, muss diese mit der Amino-Funktion zum Azomethin **4** reagiert haben. Zur Bestimmung der Konfiguration des Azomethins **4** wurde ein NOE-Experiment durchgeführt. Nach Einstrahlung in die Resonanzfrequenz der C-5'-Methyl-Protonen wird eine Verstärkung der Signale für 3-H und 5-H beobachtet. Dieses überraschende Ergebnis lässt darauf schließen, dass aufgrund der schnellen Rotation um die C-N-Bindung Mittelwerte für die Kernresonanzsignale von *E*- und *Z*-Form registriert werden (Schema 1).

Schema 1



Die Lösung von DNCG (**1a**) und 4-Aminopyrazolon (**2**) in trockenem Methanol zeigt beim Einleiten von HCl-Gas anfangs eine Gelbfärbung und ist nach 10 min orange gefärbt. Das DC zeigt mehrere gelbe Flecke. Die Isolierung der Farbstoffe durch präparative Trennverfahren gelang jedoch nicht. Aufgrund der Veresterung von **3** mit methanolischer Salzsäure wurde der CG-dimethylester **6** als Edukt eingesetzt. Dazu wurde CG (**1b**) durch Erhitzen in Methanol unter Einleitung von HCl-Gas verestert. Ausserdem wurde anstelle von Salzsäure Perchlorsäure verwendet, um ein schwer lösliches Perchlorat aus der Reaktionslösung auszufällen. Unter diesen Bedingungen entsteht ebenfalls eine orange gefärbte Lösung, aus der sich beim Abkühlen ein gelber Niederschlag ausscheidet. Die Elementaranalyse ergibt, dass ein Tetraperchlorat **7** vorliegt. Zur Isolierung der korrespondierenden Base **8** wurde das Tetraperchlorat **7** mit Natronlauge versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Auswertung der analytischen Daten von **8** zeigt, dass der CG-dimethylester **6** mit 2 Molekülen Aminopyrazolon (**2**) unter Eliminierung von 2 mol Wasser reagiert hat. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **8** zeigt, dass die Glycerol-Brücke und die zwei Methylester-Gruppen erhalten sowie die sechs aromatischen und zwei olefinischen Protonen von **6** unverändert geblieben sind; entsprechendes gilt für die zehn aromatischen Protonen und die Protonen der vier Methyl-Gruppen aus der Komponente **2**. Die gelben Farbstoffe **4** und **8** zeigen mit Maxima bei λ = 409 bzw. 406 nm das gleiche chromophore System und stellen Azamerocyanine dar. Das Tetraperchlorat **7** absorbiert im UV/Vis-Spektrum bei λ = 374 nm. Durch die Protonierung des Azomethin-Stickstoffs und des Carbonyl-Sauerstoffs im Pyrazolon-Teil liegen zwei miteinander verknüpfte kürzere Chromophore (kationische Merocyanin-Einheiten) vor, wodurch eine hypsochrome Verschiebung bewirkt wird. Bei dem Farbstoff **8** ist eine Rotation der

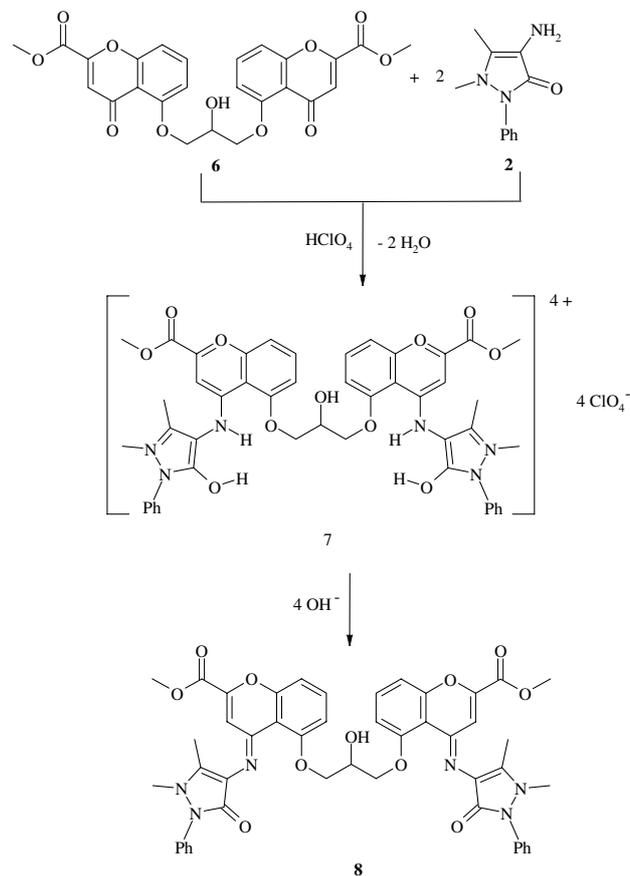
Substituenten in 4-Position aus sterischen Gründen unwahrscheinlich, sodaß *E,E*-Konfiguration der Azomethine vorliegen dürfte (Schema 2).

**8** ist mit einem der beobachteten gelben Flecke identisch, der bei der dc Untersuchung der Reaktionslösung zur Identitätsprüfung von DNCG auftritt. Weitere Flecke sind auf Mono- und Di-azomethine der Dicarbonsäuren, Mono- und Diester der CG zurückzuführen.

## 2.2. Farbreaktion der Jap. XIII

Nach alkalischer Hydrolyse von DNCG (**1a**) lässt sich unter den Bedingungen von Jap. XIII [2] in Umkehrung der Synthese das gelbliche Acetophenon-Derivat **9** [3] isolieren, wie die spektroskopischen Daten beweisen. Aufgrund dieses Ergebnisses kann bei der Prüfung auf „Verwandte Substanzen“ Ph. Eur. 1997 auf die chemische Referenzsubstanz (CRS) 1,3-Bis-(2-acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-propanol (**9**) verzichtet werden, da diese in einfacher Weise selbst hergestellt werden kann. Versetzt man die alkalische Reaktionslösung mit diazotierter Sulfanilsäure, so entsteht eine tiefrote Farbe. Zur Isolierung des leicht wasserlöslichen Reaktionsprodukts **10** wird solange mit Natriumchlorid versetzt, bis ein Niederschlag des Natriumsulfonats auftritt. Die Elementaranalyse beweist, dass **9** mit zwei mol diazotierter Sulfanilsäure reagiert hat und das Produkt als Dinatriumsalz anfällt. Die Summenformel wird durch ein FAB-MS mit dem Peak höchster Masse bei *m/z* = 773 [M + H]<sup>+</sup> bestätigt. Die elektrophile Substitution von **9** kann in 3- oder 5-Position erfolgen. Aus sterischen Gründen ist die 5-Stellung bevorzugt. Ein Vergleich des Farbstoffs **10** mit dem Edukt **9** zeigt, dass das

Schema 2



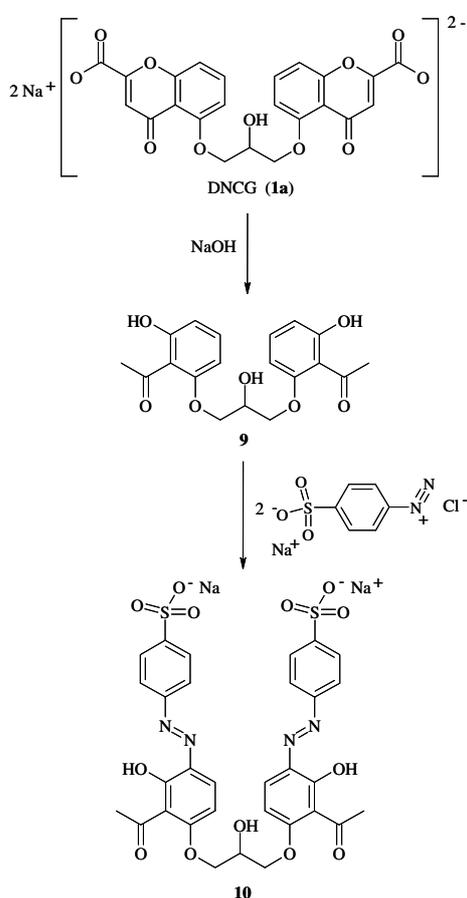
aromatische 5-H nicht mehr im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erscheint. Der Azo-Farbstoff **10** weist im alkalischen Milieu ein langwelliges Maximum bei  $\lambda = 443 \text{ nm}$  auf (Schema 3).

### 2.3. Farbreaktion mit 1,3-Dimethylbarbitursäure (DMBS)

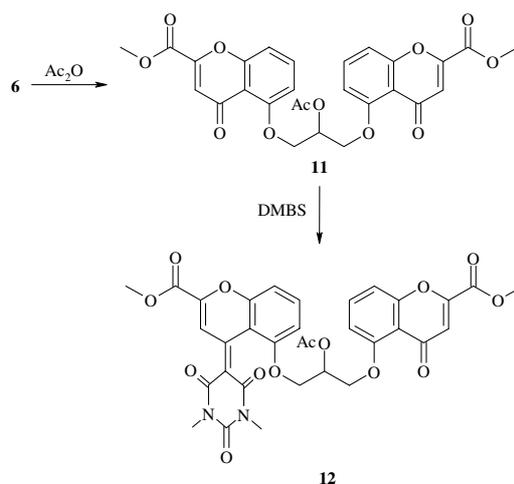
4-Pyrone und Chromone lassen sich nach Eiden [4, 5] durch Erhitzen mit DMBS als C,H-acider Verbindung in einer Acetanhydrid/Eisessig-Mischung zu tieffarbigen neutralen Polymethinoxonolen umsetzen. Wie bei der Farbreaktion nach Ph. Eur. wurde die Umsetzung zunächst mit dem CG-dimethylester **6** durchgeführt. Beim Erhitzen färbt sich die Lösung gelborange und vertieft sich bis dunkelrot. Im DC wird neben den Edukten und dem *O*-Acetyl-CG-dimethylester **11** ein orange gefärbtes Produkt **12** detektiert, das nach Zusatz von Wasser und Extraktion mit Chloroform isoliert wird. Bei **12** handelt es sich nach den analytischen Daten um ein 1:1-Kondensationsprodukt von **11** mit DMBS. Gegenüber **11** werden im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **12** zwei unterschiedliche Signale für die Protonen der *N*-Methyl-Gruppen registriert. Auffällig ist die drastische Tieffeldverschiebung des 3-H bei  $\delta = 9.20$  gegenüber dem 3'-H bei  $\delta = 6.86$ , die durch den Anisotropieeffekt einer Carbonyl-Gruppe des 5-Pyrimidinyliden-Substituenten bewirkt wird (Schema 4).

Wegen der Schwerlöslichkeit von DNCG (**1a**) in Acetanhydrid/Eisessig wurde CG (**1b**) verwendet, dessen Hydroxyl-Gruppe in der Glycerol-Brücke beim Erhitzen zu **13** acetyliert wird und beim Abkühlen auskristallisiert. Die

### Schema 3



### Schema 4



*O*-Acetyl-cromoglicinsäure **13** zeigt im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ein Singulett für die Acetyl-Protonen und im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum zusätzliche Signale für ein quartäres Carbonyl-C und ein primäres C-Atom. Für die Darstellung des Farbprodukts wurde die alkoholische Hydroxylgruppe von CG mit Acetanhydrid zunächst zu **13** acetyliert und dann mit Eisessig und DMBS versetzt. Beim Erhitzen tritt sofort eine gelborange Färbung auf, die sich nach einigen min nach orangerot verstärkt und etwa 15 min erhalten bleibt. Danach wird die Lösung braunschwarz. Die dc Prüfung des Reaktionsansatzes zeigt nach 10 min neben Flecken für **13**, DMBS und deren 5-Acetyl-Derivat auch einen gelben Farbstoff **14**. Die farbige Substanz **14** ließ sich nicht mehr aus saurer Lösung ausschütteln; die Extraktion gelingt dagegen aus einer Hydrogencarbonat-alkalischen Lösung mit Chloroform. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **14** weist vier *N*-Methyl-Gruppen aus, von denen drei die gleiche chemische Verschiebung aufweisen. Dies deutet darauf hin, dass zwei mol DMBS reagiert haben müssen, wobei für einen DMBS-Rest eine symmetrische Substitution anzunehmen ist. Die aromatischen Protonen und das olefinische 3-H sind erhalten geblieben, letzteres wird jedoch stark tieffeldverschoben bei  $\delta = 10$  registriert, was für die unmittelbare Nachbarschaft von ein oder zwei entschirmenden Carbonyl-Gruppen spricht. Da überraschenderweise die aliphatischen Protonen der Glycerol-Brücke fehlen, muss eine Ether-Spaltung erfolgt sein. Da aufgrund dieser Befunde kein sicherer Strukturbeweis geführt werden konnte, wurden von **14** Einkristalle gezüchtet. Aus einer Lösung von **14** in Chloroform kristallisierten langsam gelborange Blöcke ausreichender Größe.

**Tabelle: H-Brücken und andere Kontakte in der Struktur von **14** [Å und °]**

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C(9')-H(9')...O(3)#1	0.98	2.50	3.445(3)	162.4
C(5')-H(5')...O(4)#2	0.95	2.41	3.349(2)	171.6
C(99)-H(99)...O(6)#3	1.00	2.08	3.052(3)	164.5
C(4')-H(4')...O(7)#2	0.95	2.58	3.393(2)	143.4
C(6)-H(6)...O(4')#4	0.95	2.39	3.270(2)	153.9
C(9)-H(9A)...O(6')#5	0.98	2.58	3.483(3)	152.8
C(5)-H(5)...O(7')#4	0.95	2.36	3.285(2)	163.4

Symmetrie-Transformationen zur Erzeugung äquivalenter Atome:

#1  $-x + 2, -y + 1, -z$  #2  $x + 1, y, z$  #3  $x + 1, y, z - 1$  #4  $x, y + 1, z$   
 #5  $-x + 1, -y + 1, -z + 1$

Der Farbstoff **14** kristallisiert mit zwei unabhängigen Molekülen sowie einem Molekül Chloroform in der asymmetrischen Einheit. Beide Moleküle sind weitgehend planar (mittlere Abweichung der Nicht-H-Atome: 0.07 bzw. 0.08 Å). Die Chloroform-Moleküle bilden bemerkenswert kurze H-Brücken des Typs C-H...O zu den O(6)-Atomen, mit H...O 2.08 Å, C-H...O 165°. Auffallend sind auch die Wechselwirkungen von den Chlor-Atomen Cl(1) und Cl(3) des Lösungsmittels zu den O-Atomen O(3'), 3.07 Å und O(5), 2.85 Å. Die Kristallpackung wird geprägt durch die Bildung planarer

Schichten, innerhalb deren eine Reihe weiterer nicht-klassischer H-Brücken zu beobachten sind (Tabelle) und zwischen denen die Chloroform-Moleküle Platz finden (Abbildung).

Als Reaktionsmechanismus ist wahrscheinlich, dass die acetylierte CG **13** mit DMBS zur 4-Pyrimidinyliden-Verbindung **A** reagiert, die nach Decarboxylierung zu **B** ein zweites Molekül DMBS unter nucleophilem Angriff an C-2 zu **C** addiert. Aus **C** entsteht nach Eliminierung von Essigsäure zu **D** und nachfolgender Enolether-Spaltung **E**. Das Phenol **E** cyclisiert mit der Hydroxyl-Gruppe von

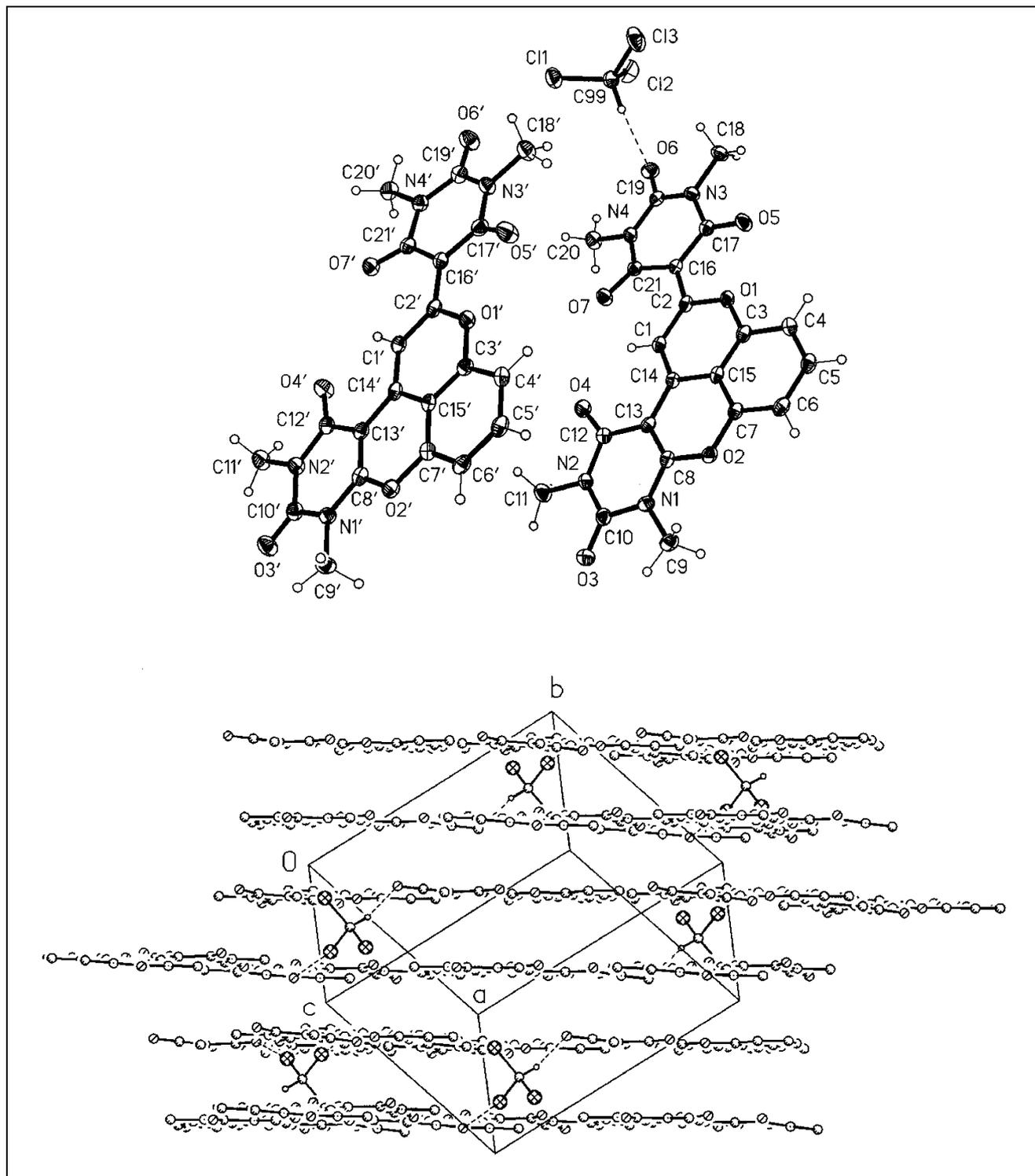
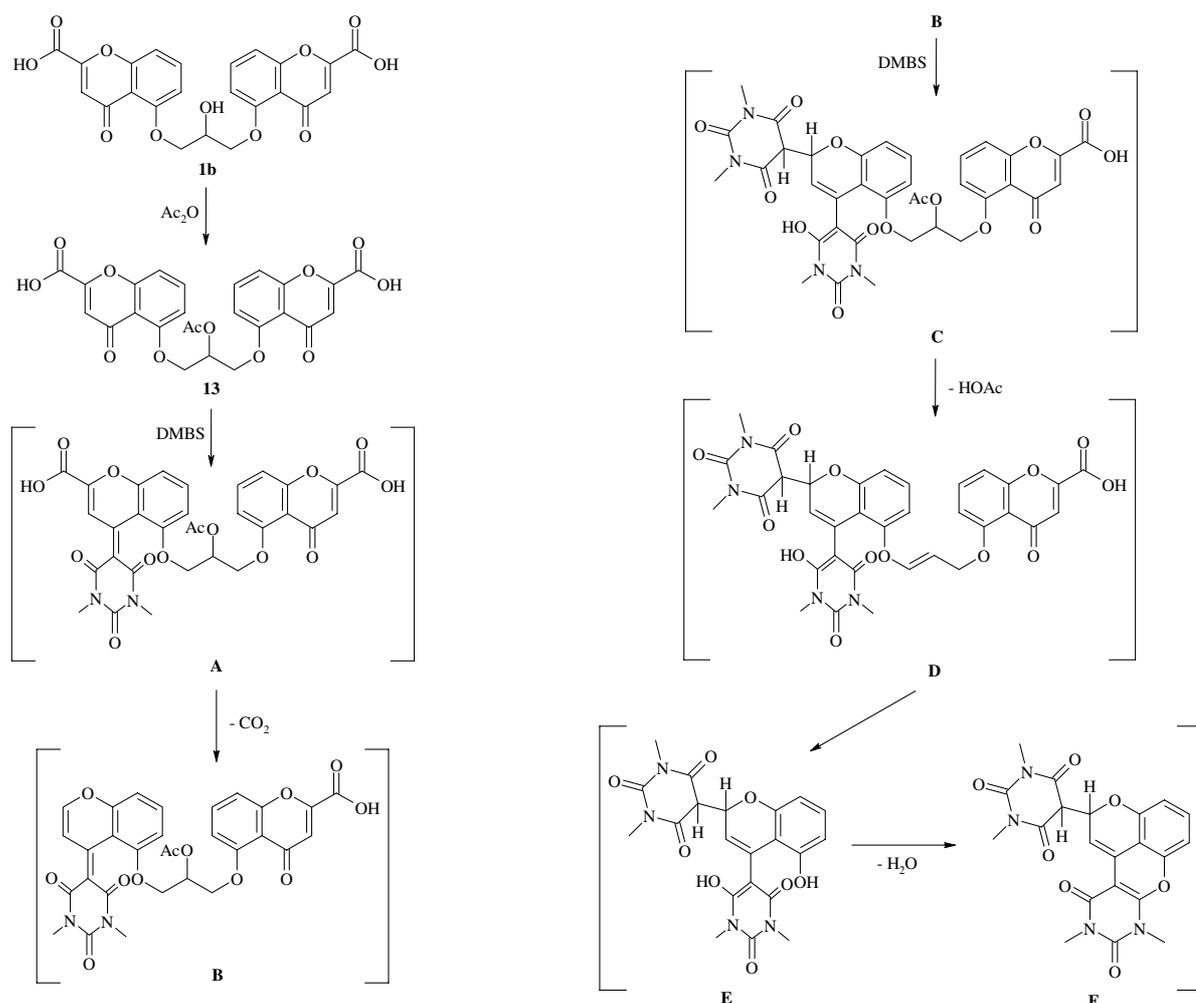


Abb.: Oben, die asymmetrische Einheit von **14** im Kristall. Unten, Packungsbild der Schichtstruktur von **14**.

Schema 5



4-DMBS zum vinylogenen Ester **F**. Dehydrierung von **F**, vermutlich durch Luftsauerstoff, liefert den Farbstoff **14** (Schema 5).

### 3. Experimenteller Teil

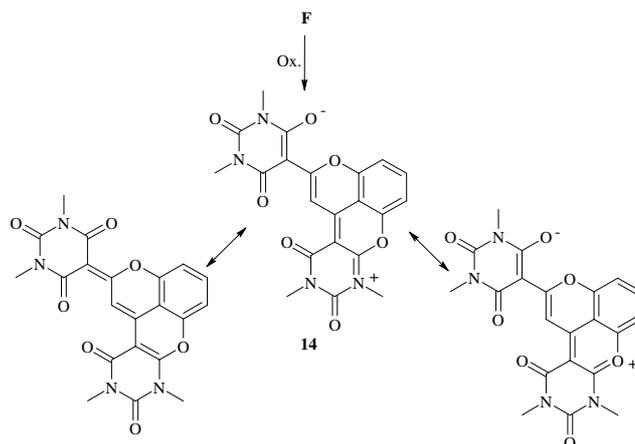
#### 3.1. Allgemeine Angaben

Vgl. [6]

HPLC: Eluent (3): H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN 1:1. Eluent (4): H<sub>2</sub>O. Eluent (5): Phosphatpuffer pH 2.3/CH<sub>3</sub>CN 1:1.

#### 3.2. 4-[(1,5-Dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-4-pyrazolyl)imino]-4H-chromen-2-carbonsäuremethylester (**4**)

0,30 g (1,6 mmol) Chromon-2-carbonsäure (**3**) und 0,65 g (3,2 mmol) Aminopyrazolon (**2**) werden mit 20 ml trockenem MeOH versetzt und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Zu Beginn der Reaktion wird 20 min lang HCl-Gas eingeleitet. Das Lösemittel wird zur Hälfte i. Vak. abdestilliert und mit 30 ml H<sub>2</sub>O verdünnt. Anschließend wird zuerst mit Et<sub>2</sub>O und danach mit CHCl<sub>3</sub> ausgeschüttelt. Die CHCl<sub>3</sub>-Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. Vak. abdestilliert. Ausbeute: 0,059 g (9,5%). Orangerote Kristalle, Schmp.: 203 °C (MeOH). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1721 cm<sup>-1</sup> (C=O, Ester), 1642 (C=O), 1593 (C=C), 1565 (C=N). UV (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 230 nm (4,40), 269 (4,18), 316 (4,12), 409 (3,85). HPLC (1):  $t_{\text{R}}$  = 0,30. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 2,31 (s, CCH<sub>3</sub>), 3,10 (s, NCH<sub>3</sub>), 3,92 (s, OCH<sub>3</sub>), 7,25–7,52 (m, 6-H, 7-H, 8-H, 2''-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H, 6''-H), 8,33 (dd, <sup>4</sup>J = 1,6 Hz, <sup>3</sup>J = 6,4 Hz, 5-H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 10,94 (CH<sub>3</sub>), 36,75 (NCH<sub>3</sub>), 53,08 (OCH<sub>3</sub>), 110,22 (8-CH), 117,93 (3-CH), 121,11 (C-4'), 123,35 (C-4a), 123,97 (2''-CH, 6''-CH), 125,04 (5-CH), 125,20 (6-CH), 126,41 (4''-CH), 129,08 (3''-CH, 5''-CH), 131,82 (7-CH), 135,39 (C-1''), 145,10 (C-5'), 148,54 (C-4), 150,80 (C-8a), 153,26 (C-2), 159,31 (C-q, Ester), 162,20 (C-3'). MS (EI): m/z (%) = 389 (44) [M]<sup>+</sup>, 56 (100). C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (389,4)



#### 3.3. 5,5'-(2-Hydroxypropan-1,3-diäldioxy)bis[4-[1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-4-pyrazolyl)imino]-4H-chromen-2-carbonsäuremethylester]-tetraperchlorat (**7**)

0,3 g (0,6 mmol) Chromoglycinsäuredimethylester (**6**) und 0,73 g (3,6 mmol) **2** werden mit 100 ml MeOH und 2 ml HClO<sub>4</sub> 70% versetzt und 50 min unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird über Nacht stehen gelassen, wobei sich ein gelber Niederschlag bildet, der zuerst mit Lösemittel (MeOH/HClO<sub>4</sub>) und anschließend mit EtOAc gewaschen wird. Ausbeute: 0,059 g (7,8%). Gelbes Pulver, Schmp.: 226 °C. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1753 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1640 (C=O), 1559 (C=N). UV (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 202 nm (4,92), 257 (4,73), 3,74 (4,22). HPLC (4):  $t_{\text{R}}$  = 1,67. <sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>COOD):  $\delta$  (ppm) = 2,56 (s, CCH<sub>3</sub>), 2,58 (s, CCH<sub>3</sub>), 3,68 (s, 6H, NCH<sub>3</sub>), 4,25 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 4,88–5,37 (m, 5H, CH<sub>2</sub>CHOHCH<sub>2</sub>), 6,53 (s, OH), 7,58–7,71 (m, 12H, 6-H, 8-H, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H), 7,75 (t, <sup>3</sup>J = 8 Hz, 2H, 4''-

H), 7,91 (s, 2H, 3-H), 8,21 (t,  $^3J = 8$  Hz, 2H, 7-H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CF}_3\text{COOD}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,22 ( $2 \times \text{CCH}_3$ ), 35,09 ( $2 \times \text{NCH}_3$ ), 56,93 ( $2 \times \text{OCH}_3$ ), 70,47 (CH), 72,91 ( $2 \times \overline{\text{CH}_2}$ ), 102,48 ( $2 \times \text{C-q}$ ), 106,13 ( $2 \times \text{CH}$ ), 109,11 ( $2 \times \text{C-q}$ ), 113,12 ( $2 \times \text{CH}$ ), 114,60 ( $2 \times \text{CH}$ ), 117,35 ( $2 \times \text{C-q}$ ), 130,56 ( $2 \times 2''\text{-CH}$ ,  $2 \times 6''\text{-CH}$ ), 132,55 ( $2 \times 4''\text{-CH}$ ), 135,10 ( $2 \times 3''\text{-CH}$ ,  $2 \times 5''\text{-CH}$ ), 142,70 ( $2 \times \text{CH}$ ), 148,91 ( $2 \times \text{C-q}$ ), 154,10 ( $2 \times \text{C-q}$ ), 157,49 ( $2 \times \text{C-q}$ ), 158,52 ( $2 \times \text{C-q}$ ), 160,00 ( $2 \times \text{C-q}$ ), 162,36 ( $2 \times \text{COO}$ ), 167,06 ( $2 \times \text{C-3}'$ ).  $\text{C}_{47}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_{11} \cdot 4\text{HClO}_4$  (1269,0)

### 3.4. 5,5'-(2-Hydroxypropan-1,3-diylidioxy)bis[4-[(1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-4-pyrazolyl)imino]-4H-chromen-2-carbonsäuremethylester] (8)

0,4 g (0,3 mmol) **7** werden in 1%iger NaOH gelöst und mit  $\text{CHCl}_3$  ausgeschüttelt. Die org. Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und i. Vak. abdestilliert. Anschließend wird der Rückstand kurz in EtOAc zum Sieden erhitzt. Ausbeute: 0,19 g (69%). Rotes Pulver, Schmp.: 253 °C. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 1727 \text{ cm}^{-1}$  (C=O), 1648 (C=O), 1606 (C=C), 1577 (C=N). UV (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 202 nm (4,81), 287 (4,45), 406 (3,94). MS (FAB):  $m/z$  (%) = 867 (10)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 56 (100). HPLC (3):  $t_{\text{R}} = 2,29$ .  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,21 (s, 6H,  $\text{CCH}_3$ ), 3,02 (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ), 3,91 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,34–4,40 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2$ ), 4,41–4,45 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2$ ), 6,05 (s, OH), 6,78 (d,  $^3J = 8$  Hz, 2H, 6-H), 6,95 (d,  $^3J = 8$  Hz, 2H, 8-H), 7,25–7,31 (m, 4H,  $4''\text{-H}$ , 7-H), 7,43–7,49 (m, 10H,  $3\text{-H}$ ,  $2''\text{-H}$ ,  $3''\text{-H}$ ,  $5''\text{-H}$ ,  $6''\text{-H}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 10,90 ( $2 \times \text{CCH}_3$ ), 36,61 ( $2 \times \text{NCH}_3$ ), 52,98 ( $2 \times \text{OCH}_3$ ), 68,04 (CH), 70,89 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 109,93 ( $2 \times 6\text{-CH}$ ), 110,49 ( $2 \times 3\text{-CH}$ ), 110,59 ( $2 \times 8\text{-CH}$ ), 113,34 ( $2 \times \text{C-4a}$ ), 121,10 ( $2 \times \text{C-4}'$ ), 123,63 ( $2 \times 2''\text{-CH}$ ,  $2 \times 6''\text{-CH}$ ), 126,17 ( $2 \times 4''\text{-CH}$ ), 128,97 ( $2 \times 7\text{-CH}$ ,  $2 \times 3''\text{-CH}$ ,  $2 \times 5''\text{-CH}$ ), 135,19 ( $2 \times \text{C-1}''$ ), 143,90 ( $2 \times \text{C-5}'$ ), 147,13 ( $2 \times \text{C-5}$ ), 152,80 ( $2 \times \text{C=N}$ ), 155,07 ( $2 \times \text{C-8a}$ ), 158,27 ( $2 \times \text{C-2}$ ), 158,86 ( $2 \times \text{COO}$ ), 161,88 ( $2 \times \text{C-3}'$ ).  $\text{C}_{47}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_{11} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$  (875,0)

### 3.5. 1,3-Bis(2-acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-propanol (9)

1,0 g (2 mmol) Dinatriumcromoglicat (**1a**) werden in 40 ml 0,5N-NaOH 20 min unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 11%iger HCl auf pH 1 eingestellt und der Niederschlag mit  $\text{CHCl}_3/\text{i-PrOH}$  (8:2) ausgeschüttelt. Die org. Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und i. Vak. abdestilliert. Ausbeute: 0,42 g (59,7%). Farblose Nadeln, Schmp.: 166 °C (EtOH) (Lit. [3]: 166 °C). IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3496 \text{ cm}^{-1}$  (OH), 1622 ( $\text{C=O}^{\text{H}}$ ), 1595 ( $\text{C=C}$ ). UV (Dioxan):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 271 nm (4,24), 337 (3,78). MS (EI):  $m/z$  (%) = 360 (18)  $[\text{M}]^+$ , 342 (88), 137 (100).  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,60 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 4,12 (dd,  $^2J = 6$  Hz,  $^3J = 10$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2$ ), 4,18 (dd,  $^2J = 4$  Hz,  $^3J = 10$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2$ ), 4,20–4,31 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2$ ), 5,49 (d,  $^3J = 5$  Hz, 1H,  $\overline{\text{CHOH}}$ ), 6,52 (d,  $^3J = 8$  Hz, 2H, 3-H), 6,59 (d,  $^3J = 8$  Hz, 2H, 5-H), 7,34 (t,  $^3J = 8$  Hz, 2H, 4-H), 12,04 (s, 2H, OH).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 33,27 ( $2 \times \text{CH}_3$ ), 67,08 ( $\overline{\text{CHOH}}$ ), 70,27 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 102,92 ( $2 \times 3\text{-CH}$ ), 109,65 ( $2 \times 5\text{-CH}$ ), 113,65 ( $2 \times \text{C-1}$ ), 134,58 ( $2 \times 4\text{-CH}$ ), 158,94 ( $2 \times \text{C-2}$ ), 160,56 ( $2 \times \text{C-6}$ ), 204,04 ( $2 \times \text{C=O}$ ).  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_7$  (360,4)

### 3.6. 4,4'-(2-Hydroxypropan-1,3-diylidioxy)bis[4-(3-acetyl-2-hydroxyphenylazo)benzol-sulfonsäure], Dinatriumsalz (10)

0,2 g (0,56 mmol) **9** werden in 10 ml 4N-NaOH gelöst und mit 4 ml Diazobenzolsulfonsäure-Lösung (0,2 g Sulfanilsäure werden unter Erwärmen in 20 ml 1N-HCl gelöst und anschließend unter Eiskühlung tropfenweise mit 2,2 ml einer 4%igen (M/M)  $\text{NaNO}_2$ -Lsg. versetzt. Nach 10 min wird 1 ml einer 5%igen (M/M) Sulfaminsäure-Lsg. hinzugegeben. Nach 15 min gibt man so lange NaCl zur Reaktionslösung, bis eine Trübung auftritt. Der Niederschlag wird nach 2 Tagen abfiltriert und aus einer gesättigten NaCl-Lösung umkristallisiert. Ausbeute: 0,15 g (33%). Rotes Pulver, Schmp.: 295 °C (Zersetzung). IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 1638 \text{ cm}^{-1}$  (C=O), 1585 ( $\text{C=C}$ ). UV (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 237 nm (4,43), 265 (4,38), 360 (4,64), 443 (3,70). HPLC (5):  $t_{\text{R}} = 3,72$ .  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,33 (d,  $^2J = 7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2$ ), 4,44 (d,  $^2J = 7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2$ ), 4,61–4,64 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2$ ), 4,83 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 6,48 (d,  $^3J = 9$  Hz, 2H, 3'-H), 7,40 (d,  $^3J = 9$  Hz, 2H, 4'-H), 7,52 (d,  $^3J = 8$  Hz, 4H, 3-H, 5-H), 7,66 (d,  $^3J = 8$  Hz, 4H, 2-H, 6-H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) = 72,24 ( $2 \times \text{CH}_3$ ), 80,03 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 86,29 (CH), 120,99 ( $2 \times 3'\text{-CH}$ ), 122,60 ( $2 \times 4'\text{-CH}$ ), 124,40 ( $2 \times 3\text{-CH}$ ,  $2 \times 5\text{-CH}$ ), 126,84 ( $2 \times \text{C-1}'$ ), 129,01 ( $2 \times 2\text{-CH}$ ,  $2 \times 6\text{-CH}$ ), 135,93 ( $2 \times \text{C-5}'$ ), 144,79 ( $2 \times \text{C-4}$ ), 156,35 ( $2 \times \text{C-2}'$ ), 159,81 ( $2 \times \text{C-6}'$ ), 175,86 ( $2 \times \text{C-S}$ ), 212,79 ( $2 \times \text{C=O}$ ).  $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{Na}_4\text{O}_{13}\text{S}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (844,6)

### 3.7. 5-(2-Acetyloxy-3-[[2-methoxycarbonyl-4-oxo-4H-5-chromenyl]oxy]propoxy)-4-(1,3-dimethyl-2,4,6-trioxohexahydro-5-pyrimidinyliden)-4H-chromen-2-carbonsäuremethylester (12)

0,50 g (1 mmol) **6** und 0,94 g (6 mmol) DMBS werden mit 13 ml  $\text{Ac}_2\text{O}$  und 7 ml AcOH versetzt und 1,5 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktions-

lösung wird anschließend mit  $\text{H}_2\text{O}$  versetzt und mit  $\text{CHCl}_3$  ausgeschüttelt. Die org. Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und i. Vak. abdestilliert. Ausbeute: 0,185 g (27%). Rote Kristalle, Schmp.: 198 °C (MeOH). IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 1738 \text{ cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1655 (C=O), 1605 (C=C). UV (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 220 nm (5,08), 271 (5,05), 436 (4,96). HPLC (1):  $t_{\text{R}} = 0,11$ .  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,03 (s,  $\text{CH}_3$ ), 3,31 (s,  $\text{NCH}_3$ ), 3,39 (s,  $\text{NCH}_3$ ), 3,99 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,07–4,20 (m,  $\text{CH}_2$ ), 4,52–4,64 (m,  $\text{CH}_2$ ), 5,46 (s, CH), 6,71 (d,  $^3J = 8$  Hz, 6-H), 6,86 (s, 3'-H), 6,95 (d,  $^3J = 8$  Hz, 6'-H), 7,11 (d,  $^3J = 8,4$  Hz, 8'-H), 7,15 (d,  $^3J = 8,4$  Hz, 8-H), 7,60 (t,  $^3J = 6,5$  Hz, 7-H, 7'-H), 9,2 (s, 3-H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 20,83 ( $\text{CH}_3$ ), 28,32 ( $\text{NCH}_3$ ), 28,56 ( $\text{NCH}_3$ ), 53,41 ( $2 \times \text{OCH}_3$ ), 67,34 ( $\text{CH}_2$ ), 68,50 ( $\text{CH}_2$ ), 69,07 (CH), 108,49 (6-CH), 110,25 (6'-CH), 111,59 (8-CH, 8'-CH), 113,45 (C-5''), 115,50 (C-4'a, C-4a), 115,62 (3'-CH), 116,41 (3-CH), 134,67 (7'-CH), 134,79 (7-CH), 145,47 (C-2''), 150,09 (C-5, C-5'), 150,54 (C-4''), 151,54 (C-6''), 155,32 (C-4), 157,73 (C-8a), 157,97 (C-8'a), 160,47 (C-2'), 160,95 (C-2), 161,82 ( $2 \times \text{COOCH}_3$ ), 170,20 (C-q, Ester), 176,98 (C-4'). MS (FAB):  $m/z$  (%) = 675 (100)  $[\text{M} - \text{H}]^-$ , 677 (14)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_{14}$  (676,6)

### 3.8. 5-(8,10-Dimethyl-9,11-dioxo-8,9,10,11-tetrahydro-2H-pyranol[4',3',2':4,5]chromeno[2,3-d]pyrimidin-2-yliden)-1,3-dimethyl-hexahydro-2,4,6-pyrimidintrion (14)

0,47 g (1 mmol) Cromoglicinsäure (**1b**) werden in 20 ml  $\text{Ac}_2\text{O}$  1 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend werden 10 ml AcOH und 0,94 g (6 mmol) DMBS hinzugefügt und nochmals 1,5 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösemittel wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit 5%iger  $\text{NaHCO}_3$  versetzt. Das Produkt wird mit  $\text{CHCl}_3$  ausgeschüttelt, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösemittel i. Vak. abdestilliert. Ausbeute: 0,034 g (4%). Gelbe Nadeln, Schmp.: > 360 °C (DMSO). IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 1722, 1678 \text{ cm}^{-1}$  (C=O), 1636 (C=C). UV ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 243 nm (6,00), 276 (5,80), 434 (6,19), 461 (6,16).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CF}_3\text{COOD}$ ):  $\delta$  (ppm) = 3,62 (s, 9H,  $\text{NCH}_3$ ), 3,89 (s,  $\text{NCH}_3$ ), 7,64 (d,  $^3J = 8$  Hz, 6-H), 7,87 (d,  $^3J = 8$  Hz, 4-H), 8,10 (t,  $^3J = 8$  Hz, 5-H), 9,72 (s, 1-H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CF}_3\text{COOD}$ ):  $\delta$  (ppm) = 30,58 ( $\text{NCH}_3$ ), 30,70 ( $2 \times \text{NCH}_3$ ), 32,01 ( $\text{NCH}_3$ ), 92,95 (C-q), 94,98 (C-q), 109,77 (1-CH), 111,76 (C-q), 114,57 (6-CH), 117,19 (4-CH), 138,21 (5-CH), 146,78 (C-q), 149,41 (C-q), 152,55 (C-q), 153,90 (C-q), 154,85 (C-q), 162,40 (C-q), 163,07 (C-q), 166,66 ( $2 \times \text{C-q}$ ), 175,26 (C-q). MS (EI):  $m/z$  (%) = 436 (100)  $[\text{M}]^+$ . HPLC (1):  $t_{\text{R}} = 0,16$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (454,4)

### 3.9. Röntgenstrukturanalyse von 14

**Kristalldaten:**  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_7 \cdot \frac{1}{2}\text{CHCl}_3$ , Raumgruppe  $P(-1)$ ,  $a = 9,8811(12)$ ,  $b = 14,8421(18)$ ,  $c = 15,5167(18)$  Å,  $\alpha = 69,381(3)$ ,  $\beta = 72,233(3)$ ,  $\gamma = 76,003(3)^\circ$ ,  $V = 2005,1$  Å<sup>3</sup>,  $T = -130$  °C,  $Z = 4$ ,  $D_x = 1,643$  Mg m<sup>-3</sup>,  $\mu(\text{Mo K}\alpha) = 0,3$  mm<sup>-1</sup>,  $F(000) = 1020$ . **Datensammlung:** Auf einem SMART-Diffraktometer der Fa. Bruker wurde ein Kristall  $0,4 \times 0,2 \times 0,13$  mm montiert. Daten wurden bis  $2\theta$  56° aufgenommen. **Strukturverfeinerung:** Die Struktur wurde anisotrop gegen  $F^2$  verfeinert (Programm: SHELXL-97, G. M. Sheldrick, Universität Göttingen). Die H-Atome wurden mit einem Riding-Modell berücksichtigt. Der endgültige  $R$ -Wert  $wR_2$  betrug 0,092, mit konventionellem  $R_1$  0,042, für 9874 Reflexe und 621 Parameter;  $S = 0,87$ , Max.  $\Delta\rho$  0,36 e Å<sup>-3</sup>. Vollständige Daten (außer Strukturaktoren) wurden unter der Nummer CCDC-148252 beim Cambridge Crystallographic Data Centre deponiert und können kostenlos angefordert werden vom Direktor, CCDC, 12 Union Rd., Cambridge CB2 1EZ, UK (e-mail: deposit@chemcrs.cam.ac.uk).

### Literatur

- Europäisches Arzneibuch 1997 (3. Ausgabe), Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart; Govi-Verlag – Pharmazeutischer Verlag GmbH Eschborn, S. 1348
- Pharmacopoea Japonica, 13. Ausgabe, S. 628
- Cairns, H.; Fitzmaurice, C.; Hunter, D.; Johnson, P. B.; King, J.; Lee, T. B.; Lord, G. H.; Minshall, R.; Cox, J. S. G.: J. Med. Chem. **15**, 583 (1972)
- Eiden, F.: Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges. **293**, 404 (1960)
- Eiden, F.: Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges. **295**, 127 (1962)
- Görlitzer, K.; Badia, G.; Jones, P. G.; Fischer, A. K.: Pharmazie **55**, 17 (2000)

Eingegangen am 18. August 2000  
Angenommen am 15. September 2000

Prof. Dr. K. Görlitzer  
Institut für Pharmazie, Chemie  
Beethovenstr. 55  
38106 Braunschweig  
k.goerlitzer@tu-bs.de