

## LORÁND FARKAS, ÁDÁM MAJOR und JÁNOS STRELISKY

Über die Ringisomerisierung von Flavonen, I

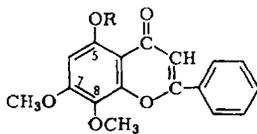
## Umwandlung des 7-Methyl-wogonins zu 7-Methyl-oroxylin A\*)

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Budapest

(Eingegangen am 27. Dezember 1962)

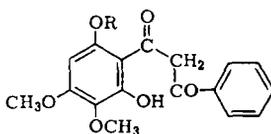
Das Benzylierungsprodukt Ic des 5-Hydroxy-7.8-dimethoxy-flavons (Ib) geht bei Einwirkung von Kaliumäthylat in 2-Hydroxy-3.4-dimethoxy-6-benzyloxy-dibenzoylmethan (IIc) über. Durch katalytische Entbenzylierung und nachfolgendes Erwärmen im Vakuum kann hieraus unter Wasseraustritt 7-Methyl-oroxylin A (III) erhalten werden.

H. MÜLLER<sup>1)</sup> beobachtete erstmals die Umwandlung von Flavon in 2-Hydroxy-dibenzoylmethan unter der Einwirkung von Bariummethylat, eine Reaktion, die später von G. WITTIG<sup>2)</sup> zur Trennung der Cumarine und Chromone verwendet wurde. T. S. WHEELER und Mitarbb.<sup>3)</sup> gelang es, das 7-Methoxy-flavon bzw. auch andere Derivate dieser Verbindung in Pyridin in Gegenwart von Na<sub>2</sub>O<sub>2</sub> mit guter Ausbeute in 2-Hydroxy-4-methoxy-dibenzoylmethan bzw. die entsprechenden Abkömmlinge überzuführen. Zwar haben KOSTANECKI und Mitarb.<sup>4)</sup> um die Jahrhundertwende darüber berichtet, daß substituierte Flavone bei Einwirkung von Natriumäthylat in ihre wohlbekanntenen Komponenten zerfallen; uns gelang es nun jedoch, das 5.7.8-Trimethoxy-flavon (Ia) unter milderer Bedingungen nahezu quantitativ in das entsprechende 2-Hydroxy-3.4.6-trimethoxy-dibenzoylmethan (IIa) überzuführen.



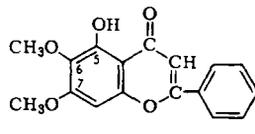
Ia - c

- a: R = CH<sub>3</sub>  
 b: R = H  
 c: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>



IIa - c

- a: R = CH<sub>3</sub>  
 b: R = H  
 c: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>



III

Die Verbindung IIa erwies sich als identisch mit einem unabhängig durch Baker-Venkataraman-Umlagerung aus 2-Benzoyloxy-3.4.6-trimethoxy-acetophenon<sup>5)</sup> gewonnenen, authent. Produkt. Der Versuch, IIa in Gegenwart von AlCl<sub>3</sub> partiell zu entmethylieren, führte nicht zu dem erwarteten 2.6-Dihydroxy-3.4-dimethoxy-diben-

\*) Vorläufige Mitteil. in Tetrahedron Letters [London] 1962, 251.

1) J. chem. Soc. [London] 107, 877 [1915].

2) Ber. dtsh. chem. Ges. 57, 88 [1924].

3) W. E. FITZMAURICE, W. S. O'SULLIVAN, E. M. PHILBIN, T. S. WHEELER und T. A. GEISSMAN, Chem. and Ind. 1955, 652.

4) W. FEUERSTEIN und S. KOSTANECKI, Ber. dtsh. chem. Ges. 31, 1762 [1898].

5) V. D. N. SASTRI und T. R. SESHADRI, Proc. Ind. Acad. Sci., Ser. A 24, 243 [1946].

zoylmethan (IIb), sondern unter erneutem Ringschluß zur Ausgangsverbindung Ia. Zur Darstellung der zur Ringisomerisierung geeigneten Verbindung IIb mußten wir deshalb ein anderes Verfahren suchen.

Das 5.7.8-Trimethoxy-flavon (Ia) wurde in Nitrobenzol in Gegenwart von  $\text{AlCl}_3$  teilweise entmethyliert zu 7-Methyl-wogonin (Ib). Dessen Benzylierungsprodukt Ic ließ sich mit Kaliumäthylat leicht in 2-Hydroxy-3.4-dimethoxy-6-benzyloxy-dibenzoylmethan (IIc) umwandeln, das in Eisessig/Natriumacetat die Ausgangsverbindung Ic zurückliefert. Die Entbenzylierung von IIc in Eisessig in Gegenwart von konzentrierter Salzsäure führt nicht zum erwarteten Dibenzoylmethan-Derivat IIb, sondern es entsteht nach Ringschluß und Entbenzylierung das 7-Methyl-wogonin (Ib). Beim Versuch, die Entbenzylierung unter milderen Bedingungen (durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von Palladiumkohle) vorzunehmen, gelangten wir zuerst zu der äußerst thermolabilen Verbindung IIb, die beim Erwärmen im Vakuum quantitativ in 7-Methyl-oxoxylin A<sup>6)</sup> (III) übergeht.

Die Aufgabe der Isomerisierung der 5.7.8-substituierten Flavone zu 5.6.7-substituierten Flavonen kann daher als gelöst betrachtet werden.

Die Schlüsselverbindung dieser Synthese, das 7-Methyl-wogonin (Ib), war auch auf andere, sehr einfache Weise in einer Stufe erhältlich: nämlich durch thermische Cyclisierung des 2'-Hydroxy-3'.4'.6'-trimethoxy- $\alpha$ . $\beta$ -dibrom-chalkons, da das beim Ringschluß abgespaltene HBr die Methoxylgruppe an C-5 entmethyliert.

Für die Unterstützung dieser Arbeit danken wir der UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN, für die Ausführung der Mikroanalysen Fräulein ILONA BATTÁ.

#### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE\*)

*2-Hydroxy-dibenzoylmethan*: 0.2 g Flavon wurden, in 20 ccm 2-proz. Kaliumäthylat gelöst, 45 Min. gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit 10-proz. Salzsäure angesäuert und nach Zugabe von wenig Wasser filtriert. Ausb. 0.16 g; Schmp. 118–120° (Lit.<sup>7)</sup>: Schmp. 117–120°. Mit einem authent. Präparat zeigt das Produkt keine Schmp.-Depression.  $\text{FeCl}_3$ -Reaktion in Methanol violett.

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_3$  (240.3) Ber. C 74.98 H 5.04 Gef. C 75.08 H 5.13

##### *2-Hydroxy-3.4.6-trimethoxy-dibenzoylmethan (IIa)*

a) 0.2 g 5.7.8-Trimethoxy-flavon wurden, in 20 ccm 2-proz. Kaliumäthylat gelöst, 70 Min. gekocht, sodann unter Eiskühlung mit 10-proz. Salzsäure angesäuert und schließlich nach Zugabe von wenig Wasser filtriert. Ausb. 0.19 g. Schmp. 132–133° (Lit.<sup>5)</sup>: Schmp. 132–133°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_6$  (330.3) Ber. C 65.45 H 5.49 Gef. C 65.42 H 5.43

b) 1.45 g 2-Benzoyloxy-3.4.6-trimethoxy-acetophenon wurden in 3.75 ccm absol. Pyridin gelöst und nach Erwärmen auf 50° unter Rühren auf einmal mit 0.35 g fein pulverisiertem KOH versetzt. Wir beließen das Gemisch unter Rühren weitere 45 Min. auf dem Wasserbad und hielten es dann 3¼ Stdn. auf 50°. Nach dem Erkalten wurde mit 10-proz. Essigsäure neutralisiert. Ausb. 1.1 g.  $\text{FeCl}_3$ -Reaktion in Methanol grün. Schmp. 132–133° (Lit.<sup>5)</sup>: Schmp. 132–133°. Im Gemisch mit dem nach a) erhaltenen Präparat keine Schmp.-Depression.

Gef. C 65.57 H 5.37

\*) Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

6) G. BARGELLINI, Gazz. chim. ital. 49, 47 [1919].

7) T. S. WHEELER, Org. Syntheses 32, 72 [1952].

*5.7.8-Trimethoxy-flavon (Ia)*: 1 g *Ia* lösten wir in 4.5 ccm Nitrobenzol, gaben eine Lösung von 0.39 g  $AlCl_3$  in 4.5 ccm Nitrobenzol hinzu, erwärmten 1 Stde. auf  $90^\circ$ , fügten 90 ccm Wasser, dann Salzsäure zu und vertrieben das Nitrobenzol mit Wasserdampf. Nach dem Erkalten schied sich ein gelbes, kristallines Produkt aus (0.9 g), dessen Schmp. (nach Umkristallisieren aus verd. Äthanol und dann aus Wasser  $166-167^\circ$ ; Lit.<sup>5)</sup>: Schmp.  $166-167^\circ$ ) im Gemisch mit authent. *5.7.8-Trimethoxy-flavon (Ia)* ohne Depression blieb.

$C_{18}H_{16}O_5$  (312.3) Ber. C 69.22 H 5.16 Gef. C 69.13 H 5.02

*5-Hydroxy-7.8-dimethoxy-flavon (7-Methyl-wogonin, Ib)*: 6 g *Ia* wurden, in 30 ccm Nitrobenzol gelöst, mit einer Lösung von 2.4 g  $AlCl_3$  in 30 ccm Nitrobenzol versetzt, 1 Stde. auf  $105^\circ$  erwärmt, dann mit Wasser verdünnt, mit 10-proz. Salzsäure angesäuert und vom Nitrobenzol durch Wasserdampfdestillation befreit. Die ausgeschiedene Substanz kristallisierten wir aus 30-proz. Essigsäure um. Ausb. 4.41 g Nadeln mit Schmp.  $180-181^\circ$  (Lit.<sup>8)</sup>-Schmp.  $183^\circ$ ).

$C_{17}H_{14}O_5$  (298.3) Ber. C 68.45 H 4.73 Gef. C 68.37 H 4.63

*5-Acetoxy-7.8-dimethoxy-flavon*: 0.2 g *Ib* erwärmten wir mit 3 ccm *Acetanhydrid* und 0.4 g wasserfreiem Natriumacetat 1 Stde. lang auf dem Wasserbad. Das nach Eingießen in Wasser erhaltene Produkt wurde abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.2 g farblose Stäbchen. Schmp.  $225^\circ$ .

$C_{15}H_{16}O_6$  (340.3) Ber. C 67.05 H 4.74 Gef. C 67.30 H 4.78

*5-Benzoyloxy-7.8-dimethoxy-flavon (Ic)*: Zur Lösung von 30 g *Ib* in 1400 ccm trockenem Aceton gaben wir 48 g NaJ, 166 g wasserfreies  $K_2CO_3$  und 37 ccm frisch dest. *Benzylchlorid* und kochten das Gemisch unter energischem Rühren 14 Stdn. auf dem Wasserbad. Das Aceton wurde abdestilliert und überschüss. Benzylchlorid mit Wasserdampf abgeblasen. Das nach dem Erkalten erstarrte Produkt wurde aus Methanol zweimal umkristallisiert. Ausb. 28.2 g Stäbchen vom Schmp.  $135-136^\circ$ .

$C_{24}H_{20}O_5$  (388.4) Ber. C 74.21 H 5.19 Gef. C 74.39 H 5.09

*2-Hydroxy-3.4-dimethoxy-6-benzoyloxy-dibenzoylmethan (IIc)*: 2.36 g *Ic* wurden in 236 ccm 4-proz. *Kaliumäthylat* gelöst (4 g Kalium in 100 ccm absol. Äthanol) und 4 Stdn. auf dem Wasserbade gekocht. Beim anschließenden Ansäuern mit verd. Salzsäure (1:1) (unter Eiskühlung) schied sich ein intensiv gelbes Produkt aus, welches abfiltriert, mit wenig Äthanol gewaschen und getrocknet wurde. Aus Äthanol 1.76 g goldgelbe Nadeln vom Schmp.  $147$  bis  $148^\circ$ .  $FeCl_3$ -Reaktion in Methanol lebhaft grün.

$C_{24}H_{22}O_6$  (406.4) Ber. C 70.92 H 5.46 Gef. C 71.07 H 5.33

*5-Benzoyloxy-7.8-dimethoxy-flavon (Ic)*: 0.18 g *Ic* wurden in 10 ccm Eisessig gelöst und mit 2.5 g wasserfreiem Natriumacetat versetzt. Nach 2stdg. Sieden wurde das Reaktionsgemisch in 250 ccm Wasser gegossen, das ausgeschiedene Produkt filtriert, säurefrei gewaschen und getrocknet (0.15 g). Aus Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. und Misch-Schmp.  $137-138^\circ$ .  $FeCl_3$ -Reaktion: negativ.

$C_{24}H_{20}O_5$  (388.4) Ber. C 74.21 H 5.19 Gef. C 74.02 H 5.03

*5-Hydroxy-7.8-dimethoxy-flavon (Ib)*: 1 g *Ic* lösten wir in 30 ccm Eisessig unter Erwärmen auf dem Wasserbad und gaben dann in zwei Portionen 13.3 ccm konz. Salzsäure hinzu, und zwar den ersten Anteil nach der Auflösung der Substanz, den zweiten nach  $\frac{1}{2}$  Stde. Abschließend wurde noch weitere 30 Minuten erwärmt, dann mit 300 ccm kaltem Wasser verdünnt das ausgeschiedene Produkt filtriert, mit Wasser bis zur Säurefreiheit gewaschen und getrocknet (0.67 g). Aus Äthanol Schmp.  $182-183^\circ$  (Lit.<sup>8)</sup>-Schmp.  $183^\circ$ ).  $FeCl_3$ -Reaktion in Methanol grün. Keine Schmp.-Depression mit authent. *7-Methyl-wogonin (Ib)*.

$C_{17}H_{14}O_5$  (298.3) Ber. C 68.45 H 4.73 Gef. C 68.37 H 4.56

<sup>8)</sup> R. C. SHAH, C. R. MEHTA und T. S. WHEELER, J. chem. Soc. [London] **140**, 1555 [1938].

*5-Hydroxy-6.7-dimethoxy-flavon (7-Methyl-oxoxilin A, III)*: 2.40 g *IIC* wurden in Äthanol in Gegenwart von Palladiumkohle als Katalysator bei 40° hydriert. Nach Aufnahme von 1 Mol.  $H_2$  wurde die Lösung filtriert und bei 25° i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wog 1.71 g (ber. 1.87 g) und wurde in Benzol dreimal bei 30° umgelöst. Das äußerst wärmeempfindliche 2.6-Dihydroxy-3.4-dimethoxy-dibenzoylmethan wurde dann bei 30–60 Torr 1 Stde. auf 100° erwärmt. Nach Zugabe von 20 ccm Aceton erstarrte die Schmelze zu einer kristallinen Masse. Ausb. 1.3 g gelbes, kristallines Produkt. Die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol erhaltenen Prismen schmolzen bei 162–163° (Lit.<sup>6)</sup>; Schmp. 155–156°. Mit dem aus 5.6.7-Trihydroxy-flavon hergestellten *5-Hydroxy-6.7-dimethoxy-flavon* war der Misch-Schmp. ohne Depression.

$C_{17}H_{14}O_5$  (298.3) Ber. C 68.45 H 4.73 Gef. C 68.43 H 4.88

*5-Acetoxy-6.7-dimethoxy-flavon*: 0.31 g *III* lösten wir in 6 ccm *Acetanhydrid* und gaben 0.69 g wasserfreies Natriumacetat hinzu. Nach 1 stdg. Erwärmen auf dem Wasserbad wurde das Gemisch 10 Min. im Sieden gehalten, dann in Wasser gegossen und am anderen Morgen filtriert. Ausb. 0.27 g Acetat, Schmp. nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthanol 126–127° (Lit.<sup>9</sup>); Schmp. 130–131°. Der Misch-Schmp. mit einem authent. Produkt war ohne Depression.

$C_{19}H_{16}O_6$  (340.3) Ber. C 67.05 H 4.74 Gef. C 67.16 H 4.64

*5.6.7-Trimethoxy-flavon*: 0.10 g *III* wurde, in 2 ccm Aceton gelöst, mit 0.26 ccm *Dimethylsulfat* sowie 0.32 g wasserfreiem Natriumcarbonat vermischt. Nach 3 stdg. Kochen wurde das Reaktionsgemisch in 10 ccm Wasser gegossen, das ausgeschiedene Produkt filtriert und zweimal aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. der farblosen Prismen 166–167° (Lit.<sup>9</sup>); Schmp. 165–166°. Keine Schmp.-Depression mit einem authent. Produkt.

$C_{18}H_{16}O_5$  (312.3) Ber. C 69.22 H 5.16 Gef. C 69.15 H 4.90

*2'-Hydroxy-3'.4'.6'-trimethoxy- $\alpha$ . $\beta$ -dibrom-chalkon*: 1.28 g *2'-Hydroxy-3'.4'.6'-trimethoxy-chalkon*<sup>10)</sup> wurden im Laufe von 20 Min. in 30 ccm alkoholfreiem Chloroform gelöst, mit einer aus 15 ccm alkoholfreiem Chloroform und 0.76 g *Brom* hergestellten Lösung vermischt und sodann 30 Min. geschüttelt. Der gesamte Prozeß wurde unter Ausschluß von Licht durchgeführt. Wir dampften die Lösung hierauf i. Vak. ein und kristallisierten das Rohprodukt zuerst aus Aceton und dann aus Äthanol um. Ausb. 0.6 g. Schmp. der Kristallplättchen 149–150°.

$C_{18}H_{18}Br_2O_5$  (474.2) Ber. C 45.49 H 3.83 Br 33.71 Gef. C 45.77 H 4.08 Br 34.32

*5-Hydroxy-7.8-dimethoxy-flavon (7-Methyl-wogonin, Ib)*: 0.5 g *2'-Hydroxy-3'.4'.6'-trimethoxy- $\alpha$ . $\beta$ -dibrom-chalkon* wurden in einem auf 150–160° geheizten Ölbad 5 Stdn. i. Vak. erwärmt. Die Schmelze wurde zuerst aus Aceton, dann aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.1 g eines in Nadeln kristallisierenden Produktes. Schmp. 183° (Lit.<sup>8</sup>); Schmp. 183°.

$C_{17}H_{14}O_5$  (298.3) Ber. C 68.45 H 4.73 Gef. C 68.52 H 4.66

<sup>9)</sup> R. C. SHAH, C. R. MEHTA und T. S. WHEELER, J. chem. Soc. [London] 1936, 591.

<sup>10)</sup> A. OLIVERIO, G. B. MARINI-BETTOLO, G. BARGELLINI, Gazz. chim. ital. 78, 363 [1948].