

ERNST BAYER \*) und BRUNO KRÄMER

## Synthese von Quercetylderivaten

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Karlsruhe

(Eingegangen am 11. November 1963)

Das von MALKIN und NIERENSTEIN durch Einwirken von Zink/Acetanhydrid erhaltene vermeintliche Quercetylen ist kein Dimerisierungsprodukt, sondern Pentaacetoxy-flaven-(3). Ausgehend von Flavonolen über die Thioflavonole sind Quercetylen-decamethyläther und andere Biflavenylidene-(4) zugänglich, deren Struktur diskutiert wird. — Mit Ausnahme des Quercetylenäthers zeigen die Biflavenylidene Piezochromie und Piezomagnetismus.

Quercetylen nennen T. MALKIN und M. NIERENSTEIN<sup>1)</sup> ein bei der Reduktion von Quercetin mit Zink in Acetanhydrid erhaltenes rotes Reduktionsprodukt, dem die Konstitution IIa eines Decahydroxybiflavenylidens-(4) zugeordnet worden ist. Dieses Quercetylen wollen Y. OSIMA und R. YAMAMOTO<sup>2)</sup> auch in der Natur, im Badilla-Zuckerrohr, aufgefunden haben. Bis in die neuere Zeit ist die Existenz des Quercetylens umstritten geblieben, und es haben sich immer wieder Verfechter<sup>1-4)</sup> und Gegner<sup>5,6)</sup> dieser Anschauung gefunden.

Nachdem in jüngerer Zeit KOZŁOWSKI<sup>3)</sup> sogar angenommen hat, daß die Anthocyane primär in den Pflanzen in Form der Biflavenylidene vorkommen, welche auf der gleichen Oxydationsstufe stehen wie das Anthocyan, erschien uns eine experimentelle Überprüfung des Gebietes angezeigt. In Analogie zu anderen Heterocyclen, wie Xanthon<sup>7)</sup> und Acridon<sup>8,9)</sup>, wäre eine reduktive Dimerisierung auch beim Flavon denkbar.

Das vermeintliche „Quercetylen“ stellten wir analog T. MALKIN und M. NIERENSTEIN<sup>1)</sup> dar. Wir setzten es aber nicht sofort weiter zum Hydrochlorid um, sondern isolierten das reine „Quercetylen“ selbst, da es uns besser zur Molekulargewichtsbestimmung geeignet erschien als das Hydrochlorid. MALKIN und NIERENSTEIN<sup>1)</sup> haben nur die Analyse des Hydrochlorids angegeben, die mit einem Quercetylenhydrochlorid (III) übereinstimmt, aber keine Molekulargewichtsbestimmung ausgeführt. Selbstverständlich muß unter den Reduktionsbedingungen eine Acetylierung der Hydroxylgruppen auftreten.

\*) Neue Anschrift: Chemisches Institut der Univ. Tübingen.

1) J. Amer. chem. Soc. **52**, 2864 [1930].

2) Bull. agric. chem. Soc. Japan **14**, 30 [1938].

3) A. KOZŁOWSKI, Acta Soc. Botan. Polon. **22**, 723 [1953], C. A. **50**, 10291 c [1956].

4) H. PACHÉCO und M. CHADENSON, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **242**, 1621 [1956]; H. PACHÉCO, Bull. Soc. chim. France **1956**, 1600.

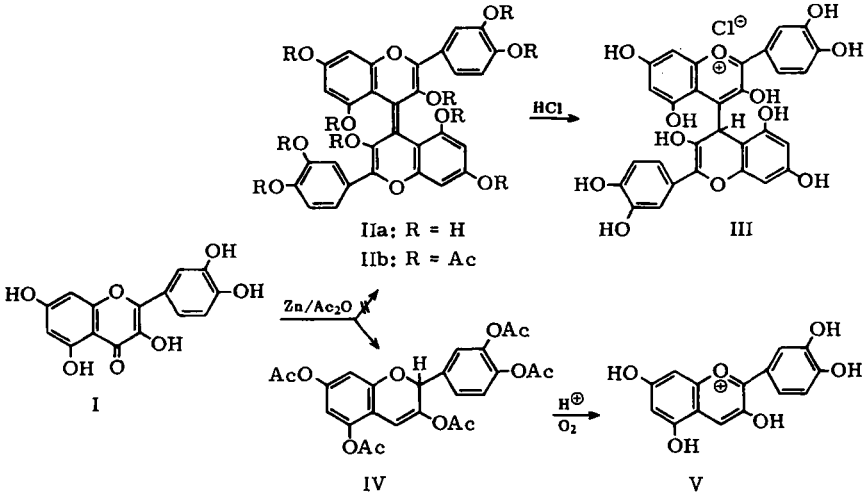
5) G. ROBINSON und R. ROBINSON, Biochem. J. **27**, 206 [1933].

6) B. G. KING und T. WHITE, J. chem. Soc. [London] **1957**, 3901.

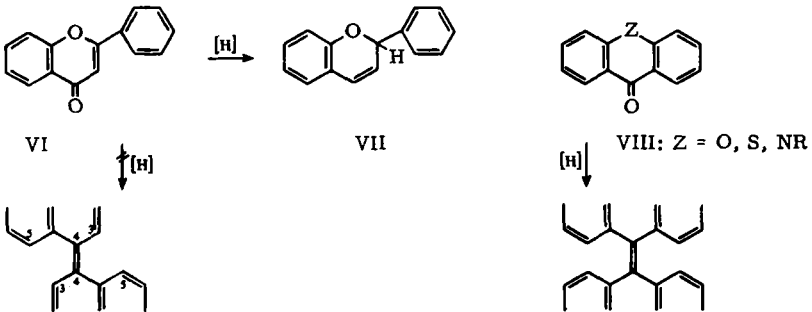
7) G. GURKENJANZ und ST. V. KOSTANECKI, Ber. dtsh. chem. Ges. **28**, 2310 [1895]; A. SCHÖNBERG und S. NICKEL, ebenda **67**, 1795 [1934].

8) H. DECKER und G. DUNANT, Ber. dtsh. chem. Ges. **42**, 1176 [1909]; P. EHRLICH und L. BENDA, ebenda **46**, 1936 [1913].

9) K. LEHMSTEDT und H. HUNDERTMARK, Ber. dtsh. chem. Ges. **62**, 1065 [1929].



Während die Elementaranalyse gut auf das acetylierte Quercetylen (IIb) stimmt, ergibt die Molekulargewichtsbestimmung einen Wert, der nur der Hälfte des berechneten Betrages entspricht. Es kann sich demnach nicht um ein Dimeres handeln. Die genaue Untersuchung zeigte, daß ein Leukoflavenolacetat, das 3.5.7.3'.4'-Pentaacetoxy-flaven-(3)\* (IV), vorliegt. Die hier erhaltene Verbindung stimmt in allen Eigenschaften mit den von KING und WHITE<sup>6)</sup>, sowie vor allem K. R. LAUMAS und T. R. SESHADRI<sup>10)</sup> beschriebenen Leukoanthocyanen überein. Nun wird auch verständlich, daß bei der Salzsäurebehandlung ein rotes, chlorhaltiges Reaktionsprodukt erhalten wird, da Leukocyanidin unter diesen Bedingungen in das rote Cyanidinchlorid (V) übergeht<sup>11)</sup>. Da sich daneben Phlobaphene bilden, wie wir auch papierchromatographisch bestätigen konnten, ist die Erklärung des für Cyanidinchlorid zu niedrigen Chlorwertes von MALKIN und NIERENSTEIN gegeben. Das von diesen Autoren isolierte Produkt war demnach nicht ein Quercetylenhydrochlorid, sondern ein Gemisch von höhermolekularen Phlobaphenen mit Cyanidinchlorid (vgl. Versuchsteil).



\* ) Nomenklatur nach K. FREUDENBERG und K. WEINGES in Fortschr. Chem. org. Naturstoffe [Wien] 16, 1 [1958].

10) Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A 49, 47 [1959].

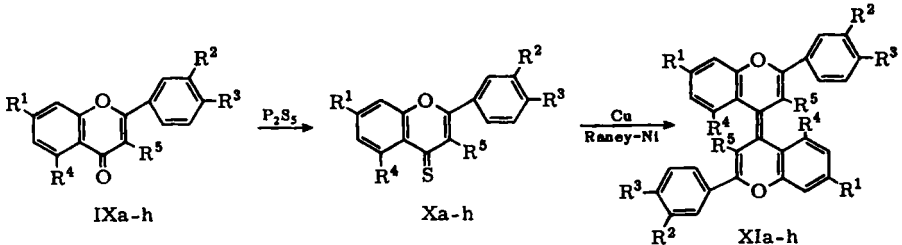
11) K. FREUDENBERG und K. WEINGES, Liebigs Ann. Chem. 613, 61 [1958].

Eine reduktive Dimerisierung findet demnach bei den Flavonen im Gegensatz zu anderen Heterocyclen nicht statt. Dies hängt damit zusammen, daß bei den Acridonen, Xanthonen und Thioxanthonen (VIII) neben der Carbonylgruppe nur Doppelbindungen vorhanden sind, die einem aromatischen Ring angehören, während im Flavon die Doppelbindung im Pyronring keinem aromatischen Ring angehört; dort kann das reduzierende Agens angreifen, wobei zunächst ein Leukocyanidinhydrat gebildet wird, aus dem durch Wasserabspaltung das Flaven-(3) (VII) entsteht.

#### SYNTHESE VON QUERCETYLENDERIVATEN

Da das Quercetylen (IIa) noch nicht synthetisiert worden ist, suchten wir nun eine übersichtliche Darstellungsmethode für IIa und ähnliche Verbindungen. Außerdem sollte das Quercetylen aus sterischen Gründen interessant sein, denn die in Nachbarschaft zur verknüpfenden Doppelbindung befindlichen Substituenten sollten sich sterisch behindern. Dies sollte zu interessanten Eigenschaften und Reaktionen Anlaß geben. Bei den Biflavenylidenen ist bisher nur das Grundgerüst hergestellt worden<sup>12)</sup>.

Die Synthese sollte vom Pentamethyläther des Quercetins (IXh) über das 4-Thioflavon zu dem dimeren Produkt führen:



a:  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$

b:  $\text{R}^1 = \text{OCH}_3, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$

c:  $\text{R}^1 = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$

d:  $\text{R}^1 = \text{OCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$

e:  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{OCH}_3, \text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$

f:  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{OCH}_3, \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$

g:  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{OCH}_3, \text{R}^5 = \text{H}$

h:  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{OCH}_3$

Dieses Verfahren war beim Biflavenyliden-(4) (XIa) erfolgreich<sup>12)</sup>. Bei der Darstellung des Pentamethoxythioflavons Xh treten keine Schwierigkeiten auf. Gegenüber älteren Vorschriften (Arbeiten in Toluol/Pyridin als Lösungsmittel) erwies sich die Umsetzung mit  $\text{P}_2\text{S}_5$  in reinem Pyridin als vorteilhaft; unter diesen Bedingungen setzt die Reaktion schlagartig ein, das Reaktionsgemisch bleibt homogen.

Beim Versuch der reduzierenden Dimerisierung des Thioflavons mit Kupfer<sup>12)</sup> oder Diazomethan<sup>13)</sup> wird jedoch nur Ausgangsprodukt erhalten. Es lag nahe, das Versagen der Reaktion auf die sperrigen Methoxygruppen in 3- und 5-Stellung des Pentamethoxythioflavons Xh zurückzuführen.

Um dies zu beweisen, synthetisierten wir verschieden substituierte Thioflavone (Xa-h) und daraus die entsprechenden Biflavenylidene (XIa-h). Mit zunehmender Substitution durch Methoxygruppen zeigt sich die in Tab. 1 angeführte Abnahme der Ausbeute an Biflavenylidenen.

<sup>12)</sup> A. SCHÖNBERG und H. SCHULTEN, Ber. dtsch. chem. Ges. 66, 246 [1933].

<sup>13)</sup> A. SCHÖNBERG und S. NICKEL, Ber. dtsch. chem. Ges. 64, 2323 [1931].

Aus der gleichmäßigen Abnahme der Ausbeuten ist ersichtlich, daß neben sterischen auch elektronische Effekte bei der Dimerisierung mitspielen. Auffallend ist der steile Abfall der Ausbeute beim Übergang zu XIg mit einer behindernden Gruppe in *o*-Stellung und das völlige Versagen der Methode bei XIh mit zwei behindernden Gruppierungen.

Tab. 1. Ausbeuten (%) an Biflavenylidenen bei der Dimerisierung von 4-Thio-flavonen mit Kupfer

Bis-[3'.4'-dimethoxy-flavenyliden-(4)] (XIe)	70
Bis-[7-methoxy-flavenyliden-(4)] (XIb)	40
Bis-[7.3'.4'-trimethoxy-flavenyliden-(4)] (XI f)	28
Bis-[5.7.3'.4'-tetramethoxy-flavenyliden-(4)] (XIg)	7
Bis-[3.5.7.3'.4'-pentamethoxy-flavenyliden-(4)] (XIh)	0
Bis-[7-( $\beta$ -dimethylamino-äthoxy)-flavenyliden-(4)] (XIc)	7 (78) *

\* mit Raney-Nickel.

Bei den ersten vier Verbindungen der Tab. 1 kann eine wesentliche Ausbeute-steigerung erreicht werden, wenn das Kupfer durch Raney-Nickel ersetzt wird. Ein typisches Beispiel ist das Bis-[7-( $\beta$ -dimethylamino-äthoxy)-flavenyliden-(4)] (XIc), das mit Raney-Nickel in 10mal größerer Ausbeute entsteht als mit Kupfer (Tab. 1). Wir halten daher für möglich, daß Raney-Nickel auch bei Dimerisierungen anderer Heterocyclen, die bisher mit Kupferpulver ausgeführt worden sind, bessere Resultate ergibt. Beim Bis-pentamethoxyflavenyliden XIh versagt jedoch auch das aktivere Raney-Nickel.

Die Annäherung des Kupfers an das Schwefelatom stellt den einleitenden Reaktions-schritt dar, gleichgültig, ob man sich die Entschwefelung und anschließende Dimeri-sierung bei Gegenwart von Kupfer über ein Carben oder radikalisch verlaufend vor-stellt. Da der Schwefel in der Ebene des Ringsystems liegt, ist nach Betrachtungen an Kalottenmodellen keine Annäherung des Reagenzes mehr möglich, wenn beide *o*-Stellen besetzt sind. Nach Überführung des  $sp^2$ -hybridisierten Kohlenstoffatoms 4 in ein tetraedrisches  $sp^3$ -C-Atom würde sich der Schwefel jedoch aus der Abschirmungs-ebene der Methoxygruppen herausheben, und ein Angriff des Kupfers und eine erfolgreiche Dimerisierung sollten möglich werden. Bei der Umsetzung der Thio-flavone X mit Methyljodid erhält man Jodmethylate<sup>14)</sup>, deren Struktur man folgender-maßen wiedergeben kann:



Zumindest im Gleichgewicht kann man diesen Verbindungen einen  $sp^3$ -Zustand an C-4 zuordnen. Setzt man nun das Jodmethylat des 4-Thio-quercetin-pentamethyläthers mit Kupfer um, so erhält man tatsächlich die dimere Decamethoxyverbindung XIh in 20-proz. Ausbeute. Damit ist erstmals das Quercetylen in Form seines Methyläthers dargestellt worden. Es ist nicht notwendig, das Jodmethylat zu isolieren.

<sup>14)</sup> W. BAKER, J. HARBORNE und W. OLLIS, J. chem. Soc. [London] 1952, 1303.

Neben den Methoxybiflavenylidenen stellten wir noch die von den coronarerweiternd wirkenden Flavonen Recordil und Perflavon abgeleiteten Biflavenylidene XI d und XI c her.

#### EIGENSCHAFTEN DER SUBSTITUIERTEN BIFLAVENYLIDENE

Molekulargewichtsbestimmungen bei höheren Temperaturen deuten darauf hin, daß bei dem sterisch gehinderten Octamethoxy- (XI g) und Decamethoxy-biflavenylidenen (XI h) bei höherer Temperatur eine Spaltung an der zentralen Doppelbindung stattfindet. Wir sehen hier eine mögliche Analogie zu dem von H.-W. WANZLICK und E. SCHIKORA<sup>15)</sup> beschriebenen Carben. Eine genauere Untersuchung der Temperaturabhängigkeit des Molekulargewichtes bleibt einer späteren Darstellung vorbehalten.

Interessant erschien noch das Studium der Spaltreaktion mit verschiedenen Reagenzien und der Säureeinwirkung. Mit Schwefel bilden sich die Thioflavone zurück, wie schon A. SCHÖNBERG und W. ASKER<sup>16)</sup> für das unsubstituierte Biflavenyliden gezeigt haben. Mit Sauerstoff entstehen in kochendem Xylol die entsprechenden Flavone, wie papierchromatographisch nachgewiesen werden konnte. Bei der Einwirkung von Säure auf die Methoxybiflavenylidene könnte das von MALKIN und NIERENSTEIN<sup>1)</sup> formulierte Quercetylenhydrochlorid-Analoge entstehen. Andererseits wäre bei Annahme einer CC-Spaltung auch ein Übergang in Flavyliumsalze möglich, die ja auf der gleichen Oxydationsstufe stehen. Tatsächlich entstehen mit Salzsäure jedoch tiefrote Salze, deren Spektren sich von den Flavyliumsalzen deutlich unterscheiden, wie aus der Gegenüberstellung der Absorptionskurven des Hydrochlorids der Decamethoxyverbindung XI h und des Pentamethyläthers des Cyanidinchlorides in der Abbild. und der Zusammenstellung der Lichtabsorptionsmaxima in Tab. 2 ersichtlich ist. Ein Übergang in Anthocyanidin findet demnach nicht statt. Dies zeigen auch die in Tab. 2 mit angeführten  $R_F$ -Werte. Es tritt somit keine Aufspaltung zu den einfachen Flavyliumsalzen vom Anthocyanidintypus ein, sondern es bilden sich dimere Flavyliumsalze des in Formel III aufgezeigten Typs. Die Chloride enthalten, wie es von anderen Flavyliumsalzen her bekannt ist<sup>17-20)</sup>, noch Kristallwasser und überschüssige Salzsäure, von denen sie nur schwer befreit werden können. Das Biflavenyliden (XI a) selbst bildet kein Salz.

Die roten Salzlösungen werden ab pH 6 entfärbt und können durch Säurezugabe wieder reversibel in die Salzform übergeführt werden. In keinem Fall können jedoch die Biflavenylidene zurückerhalten werden. Dies wird aus einer späteren Arbeit verständlich, in der auf die sterische Spannung in den substituierten Biflavenylidenen hingewiesen wird. Bei der Salzbildung kann sich durch Drehung der Ringebenen um 90° ein weniger gespanntes Molekül ausbilden, das einer Rückkehr zur energetisch ungünstigeren Ausgangsverbindung ausweicht.

Die Salze entstehen auch bei der Einwirkung von Thionylchlorid, welches somit nicht zur Spaltung in das Flavon Verwendung finden kann.

15) Chem. Ber. 94, 2389 [1961].

16) J. chem. Soc. [London] 1942, 274.

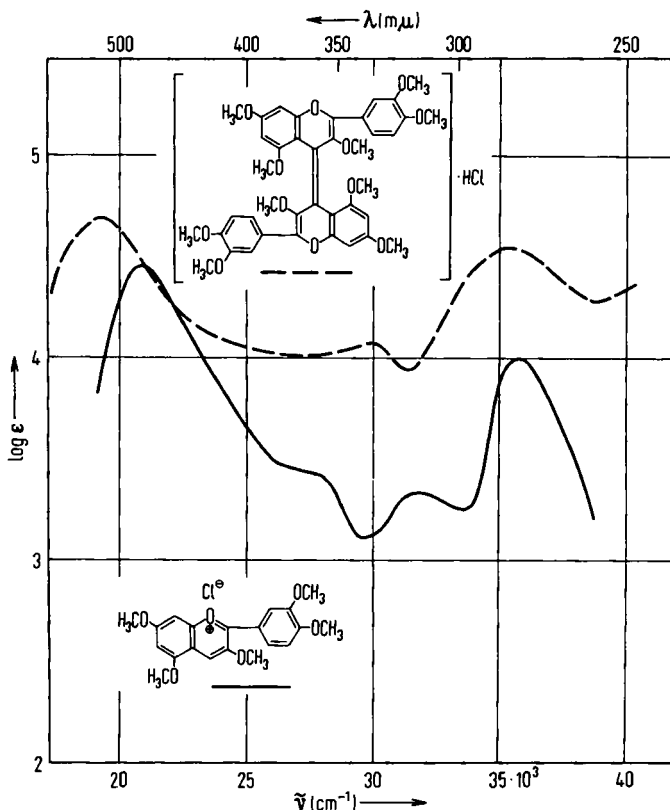
17) Y. ASAHINA und Mitarbb., Ber. dtsh. chem. Ges. 61, 1646 [1928]; 62, 3016 [1929]; 64, 1256 [1931].

18) P. KARRER, Y. YEN und I. REICHSTEIN, Helv. chim. Acta 13, 1308 [1930].

19) D. PRATT und R. ROBINSON, J. chem. Soc. [London] 127, 171 [1925].

20) J. GRAMSHAW, A. JOHNSON und T. KING, J. chem. Soc. [London] 1958, 4043.

Die Entmethylierung der Methyläther mit Jodwasserstoffsäure liefert nicht die Hydroxyprodukte, sondern führt zu Ringaufspaltungen.



Spektren des Hydrochlorids von Quercetylen-decamethyläther und von Pentamethoxy-flavyliumchlorid

Tab. 2. Lichtabsorptionsmaxima in 2*n* HCl und *R<sub>F</sub>*-Werte der Hydrochloride von Biflavyliiden im Vergleich zu den entsprechenden Flavyliumsalzen

Substanz	$\lambda_{\max}$ (m $\mu$ )	$\lambda_{\max}$ (m $\mu$ )	$\lambda_{\max}$ (m $\mu$ )	$\lambda_{\max}$ (m $\mu$ )	<i>R<sub>F</sub></i> - Wert *)
Bis-[7-methoxy-flavenylden-(4)]·HCl (XI b·HCl)	420	—	306	264	0.88
7-Methoxy-flavyliumchlorid	427	—	297	262	0.81
Bis-[3',4'-dimethoxy-flavenylden-(4)]·HCl (XI e·HCl)	490	390	302	255	0.85
3',4'-Dimethoxy-flavyliumchlorid	460	375	295	263	0.50
Bis-[7,3',4'-trimethoxy-flavenylden-(4)]·HCl (XI f·HCl)	510	400	302	—	0.75
7,3',4'-Trimethoxy-flavyliumchlorid	467	370	314	278	0.46
			284		
Bis-[5,7,3',4'-tetramethoxy-flavenylden-(4)]·HCl (XI g·HCl)	510	385	334	284	0.74
5,7,3',4'-Tetramethoxy-flavyliumchlorid	480	360	318	278	0.48
Bis-[3,5,7,3',4'-pentamethoxy-flavenylden-(4)]·HCl (XI h)	520	—	338	282	0.80
3,5,7,3',4'-Pentamethoxy-flavyliumchlorid	480	360	318	278	0.42

\*) Fließmittel: Dimethylformamid/2*n* HCl 1:20. Papier: Schleicher & Schüll, 2043 b MgI.

Mit Ausnahme des Decamethoxybiflavenylidens weisen alle synthetisierten Methoxybiflavenylidene Piezochromie auf. Zu dieser Erscheinung tritt als neues, hier erstmals beobachtetes Phänomen, ein *Piezomagnetismus*. Wir verstehen hierunter die Überführung der Substanzen in Radikale durch die Anwendung von Druck.

Wir danken der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT für ein Stipendium an B. K. und Sachbeihilfen und dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE für die Unterstützung dieser Arbeit.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. *3.5.7.3'.4'-Pentaacetoxy-flaven-(3) (IV)* („Quercetylen“ von MALKIN und NIERENSTEIN<sup>1)</sup>): 10 g *Quercetin* werden in 300 ccm siedendem *Acetanhydrid* gelöst, 40 g Zinkstaub zugeführt und 45 Min. unter Rückfluß und Rühren gekocht. Die abgekühlte Lösung wird in 500 ccm Wasser vom Zinkstaub dekantiert und das Zink 4 mal mit je 40 ccm heißem Eisessig ausgewaschen. Aus den vereinigten Lösungen fällt *IV* in Form eines roten, voluminösen Niederschlages aus, der abfiltriert, wieder in Eisessig gelöst, nochmals mit Wasser wie oben ausgefällt und mehrmals mit heißem Wasser ausgewaschen wird. Umkristallisiert wird aus Isoamylalkohol. Ausb. 10 g (60% d. Th.) gelbrotes Pulver vom Erweichungsbereich 100–140°. Zur Analyse wird 24 Stdn. über KOH und P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> bei 0.3 Torr getrocknet.

C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub> (498.5) Ber. C 60.2 H 4.4 O 35.5 CH<sub>3</sub>CO 43.0  
 Gef. C 60.0 H 4.6 O 35.4 CH<sub>3</sub>CO 40.9  
 Mol.-Gew. 528, 537 (kryoskop. in Benzol)

2. *Cyanidinchlorid aus IV* („Quercetylenhydrochlorid“ von MALKIN und NIERENSTEIN<sup>1)</sup>): 10 g *IV* werden in 150 ccm 10-proz., wasserfreier, methanol. Salzsäure 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Man engt die Lösung i. Vak. auf 15 ccm ein und fällt mit Äther. Das Reaktionsprodukt zeigt papierchromatographisch (Papier Nr. 2043 b Mgl von Schleicher & Schüll, Eisessig/Wasser/konz. Salzsäure [30 : 10 : 3]) zwei Flecke mit *R<sub>F</sub>* 0.54 und 0.75, wobei erstere Substanz mit Cyanidin identisch ist. Die zweite zeigt das typische Verhalten von Phlobaphenen.

3. *Darstellung der Flavone*: Das *Flavon (IXa)*<sup>2)</sup>, *7-Methoxy-flavon (IXb)*<sup>22)</sup>, der *Quercetin-pentamethyläther (IXh)*<sup>23)</sup> und das *7-Hydroxy-flavon*<sup>24)</sup> werden nach bekannten Vorschriften dargestellt. Für die Synthese der folgenden Flavone wird das Verfahren von T. S. WHEELER<sup>21)</sup> übernommen, nur werden die Ester vor der Umlagerungsstufe zum Diketon nicht isoliert, sondern im gleichen Lösungsmittel weiterverarbeitet.

4. *3'.4'-Dimethoxy-flavon (IXe)*: Zu 31 g *Veratroylchlorid* werden zuerst 12 ccm *o-Hydroxy-acetophenon* und dann unter Wasserkühlung 150 ccm absol. Pyridin zusetzt. Nach einstdg. Erwärmen auf dem Wasserbad läßt man das Reaktionsprodukt unter strengem Feuchtigkeitsausschluß über Nacht stehen. Der gebildete Veratroylester geht beim Erwärmen auf 70° in Lösung und wird unter Rühren mit 20 g gepulvertem, wasserfreiem Kaliumhydroxyd versetzt. Nach wenigen Min. fällt das gelbe Kaliumsalz des *o-Hydroxy-ω-veratroyl-acetophenons* aus, wobei die Temperatur des Gemisches auf 80–90° ansteigt. Man rührt noch 2 Stdn. und läßt dann abkühlen. Das freie Diketon fällt beim Eingießen in 500 ccm 10-proz. Essigsäure in gelben Flocken aus und muß nach Absaugen von anhaftenden Lösungsmitteln gründlich

<sup>1)</sup> T. S. WHEELER, *Org. Syntheses* **32**, 72 [1952]; (2. der angegebenen Methoden).

<sup>22)</sup> H. SCHMID und K. BANHOLZER, *Helv. chim. Acta* **37**, 1706 [1954].

<sup>23)</sup> A. S. GOMM und M. NIERENSTEIN, *J. Amer. chem. Soc.* **53**, 4410 [1931].

<sup>24)</sup> W. BAKER, *J. chem. Soc. [London]* **1933**, 1381.

durch Waschen mit 1 l warmem Wasser befreit werden. Dem luftgetrockneten Präparat entzieht man das restliche Wasser im Vakuumexsikkator über  $P_4O_{10}$  bei 0.2 Torr. Das Rohprodukt (25 g = 83% d. Th. über 2 Stufen) ist zur Weiterverarbeitung genügend rein. Schmp. einer Probe aus Äthanol 129–130°, gelbe Blättchen.

10 g des Diketons werden im Gemisch von 150 ccm Eisessig und 10 ccm konz. Schwefelsäure kurz aufgekocht und einen Tag bei Raumtemperatur stehengelassen. Die orangefarbene Masse rührt man in 3 l Wasser ein und bewahrt sie einen Tag bei 5° auf. Das in farblosen Flocken ausgefallene 3'.4'-Dimethoxy-flavon (IXe) wird abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 7.0 g (74% d. Th.), Schmp. 154° (Lit.<sup>25)</sup>: 154–155°).

5. 7.3'.4'-Trimethoxy-flavon (IXf): Die Bedingungen sind die gleichen wie für IXe angegeben. Die Mengen werden wie folgt variiert: 20 g Resacetophenon-4-methyläther<sup>26)</sup> werden mit 35 g Veratroylchlorid in 200 ccm absol. Pyridin verestert und durch Zugabe von 50 g Kaliumhydroxyd zum Kaliumsalz des 2-Hydroxy-4-methoxy- $\omega$ -veratroyl-acetophenons umgelagert. Zur Ausfällung des Diketons benötigt man 1 l 10-proz. Essigsäure. Ausb. 15.5 g Rohprodukt (40% d. Th. über 2 Stufen), das ohne weitere Reinigung zum Flavon verarbeitet werden kann. Schmp. einer Probe aus Äthanol 129° (Lit.<sup>27)</sup>: 129°).

Für die Cyclisierung von 15.5 g des Veratroyl-acetophenons zum 7.3'.4'-Trimethoxy-flavon verwendet man 200 ccm Eisessig und 20 ccm konz. Schwefelsäure. Das in 5 l Wasser ausgefällte Flavon ergibt aus Äthanol eine Ausb. von 13 g (89% d. Th.), Schmp. 178° (Lit.<sup>27)</sup>: 176°).

6. 5.7.3'.4'-Tetramethoxy-flavon (IXg): Die Darstellung erfolgt, wie unter 4. und 5. angegeben, ausgehend von 20 g Phloracetophenon-2.4-dimethyläther<sup>28)</sup>, 30 g Veratroylchlorid und 30 g Kaliumhydroxyd in 250 ccm absol. Pyridin. Ausb. 24 g (66% d. Th.) 2-Hydroxy-4.6-dimethoxy- $\omega$ -veratroyl-acetophenon, Schmp. 171–172°, gelbe Blättchen (aus Äthanol).

Aus 24.0 g des vorstehenden Veratroyl-acetophenons lassen sich nach Einwirkung von 100 ccm Eisessig und 20 ccm konz. Schwefelsäure 10.5 g (46% d. Th.) 5.7.3'.4'-Tetramethoxy-flavon (IXg) aus 5 l Wasser ausfällen. Schmp. 191–192° (Lit.<sup>29)</sup>: 191–192°).

7. 7-[ $\beta$ -Dimethylamino-äthoxy]-flavon (IXc): 15 g 7-Hydroxy-flavon, 20 g 2-Chlor-1-dimethylamino-äthan-hydrochlorid und 60 g wasserfreies Kaliumcarbonat werden in 1500 ccm absol. Aceton 72 Std. unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Danach wird das Aceton bis fast zur Trockene abgedampft, 1 l Wasser sowie 20 ccm 2n NaOH werden zugegeben. Nach 1 Stde. saugt man den gebildeten Niederschlag ab und wäscht mit warmem Wasser neutral. Aus Petroläther farblose Nadeln vom Schmp. 121°, Ausb. 79% d. Th.

8. Darstellung der Methoxy-4-thio-flavone Xa, b und e–h in heterogener Reaktion: Über die Menge der Reagenzien und die Reaktionsbedingungen gibt Tab. 3 Aufschluß. Das im Toluol/Pyridin-Gemisch gelöste Flavon wird in der Hitze mit  $P_2S_5$  versetzt und unter Rückfluß die angegebene Zeit gekocht. Ohne Pyridinzusatz bilden sich schwer zersetzbare Phosphoradditionsverbindungen. Man dekantiert heiß vom Rückstand ab und extrahiert ihn 3 mal mit 20 ccm heißem Toluol. Die vereinigten Lösungen werden i. Vak. eingeengt und der Rückstand 2 mal aus Toluol umkristallisiert, wobei man die heißen Lösungen jeweils durch ein Faltenfilter gießt. Zur Analyse werden die Thioflavone 24 Std. bei Raumtemperatur und 0.2 Torr über  $P_4O_{10}$  getrocknet.

<sup>25)</sup> J. BERSTEIN, C. FRASCHINA und ST. v. KOSTANECKI, Ber. dtsh. chem. Ges. **38**, 2179 [1905].

<sup>26)</sup> R. ADAMS, J. Amer. chem. Soc. **41**, 260 [1919].

<sup>27)</sup> A. ROBERTSON und Mitarbb., J. chem. Soc. [London] **1954**, 4573.

<sup>28)</sup> I. G. BELTON, N. V. NOWLAN und T. S. WHEELER, Sci. Proc. Roy. Dublin Soc. **25**, 19 [1949].

<sup>29)</sup> O. A. OESTERLE und G. WANDER, Helv. chim. Acta **8**, 531 [1925].



Tab. 3. Angaben zur Darstellung der Methoxy-4-thio-flavone

Methoxyflavon	IX a	IX b	IX e	IX f	IX g	IX h
g	50	5.5	3.0	5.0	5.0	10
Toluol (ccm)	500	100	100	100	100	200
Pyridin (ccm)	100	20	20	20	20	20
P <sub>2</sub> S <sub>5</sub> (g)	150	15	10	15	15	20
Zeit (Std.)	2	4	2	3	4	5
Ausb. (g)	46	4.8	2.8	4.2	3.9	9.0
% d. Th.	86	81	83	80	75	86
Thioflavon	X a	X b	X e	X f	X g	X h
Schmp. (°C)	89*)	136**)	165	172	203	170
Farbe	Rot	Rot	Rot	Rot	Blau	Blau

\*) Lit.<sup>14)</sup>: Schmp. 87°.\*\*) Lit.<sup>30)</sup>: Schmp. 134–136°.

Tab. 4. Analysen der erstmals dargestellten Methoxy-4-thio-flavone

		C	H	O	S	OCH <sub>3</sub>
3'.4'-Dimethoxy-4-thio-flavon (Xe)	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> S (298.4)	Ber. 68.5	4.7	16.1	10.8	20.8
		Gef. 68.6	4.5	16.1	10.9	20.8
7.3'.4'-Trimethoxy-4-thio-flavon (Xf)	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub> S (328.4)	Ber. 65.8	4.9	19.5	9.8	28.4
		Gef. 65.5	5.1	19.7	9.8	27.8
5.7.3'.4'-Tetramethoxy-4-thio-flavon (Xg)	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub> S (358.4)	Ber. 63.7	5.1	22.3	9.0	34.6
		Gef. 63.4	5.1	22.1	9.0	32.0
3.5.7.3'.4'-Pentamethoxy-4-thio-flavon (Xh)	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> O <sub>6</sub> S (388.4)	Ber. 61.8	5.2	24.7	8.3	40.0
		Gef. 61.6	5.3	24.6	8.2	39.2

## 9. Darstellung von Thioflavonen in homogener Reaktion

a) 7-[Carbäthoxy-methoxy]-4-thio-flavon (Xd): 3.45 g nach P. DA RE<sup>31)</sup> dargestelltes 7-[Carbäthoxy-methoxy]-flavon (IX d) werden in 50 ccm absol. Pyridin gelöst, auf 70° erwärmt und portionsweise 10 g P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> so hinzugegeben, daß sich die Lösung selbst im Sieden erhält. Die dunkelrote Lösung wird danach noch 1 Stde. unter Rückfluß gekocht, nach dem Abkühlen überschüss. P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> durch langsame Zugabe von 200 ccm Wasser versetzt und die Suspension mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Man wäscht die vereinigten Chloroformauszüge mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft i. Vak. zur Trockene. Der Rückstand wird aus Butanol umkristallisiert, Ausb. 2.8 g (77% d. Th.) rote Nadeln vom Schmp. 156°. Es empfiehlt sich, das Produkt nach der Umkristallisation zum Entfernen geringer Spuren überblühender Verunreinigungen gut mit Äthanol zu waschen. Getrocknet wird bei 1 Torr über P<sub>4</sub>O<sub>10</sub>.

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>S (340.3) Ber. C 67.08 H 4.74 S 9.42 Gef. C 67.58 H 4.59 S 9.88

b) 7-[β-Dimethylamino-äthoxy]-4-thio-flavon (Xc): 8.0 g IX c werden in 100 ccm absol. Pyridin bei 70° gelöst, portionsweise wie bei 9a) mit 16 g P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> versetzt und 2 Std. unter Rückfluß erhitzt. Danach gibt man langsam 500 ccm Wasser zu, macht mit 2n NaOH unter Kühlen deutlich alkalisch und schüttelt mit Chloroform aus. Die vereinigten, über Natriumsulfat getrockneten Chloroformauszüge werden zur Trockene gedampft, bis kein Pyridin mehr wahrnehmbar ist. Der Rückstand wird aus Petroläther (70–90°) umkristallisiert. Ausb. 7.6 g (90% d. Th.) rote Nadeln vom Schmp. 123–124°. Zur Analyse wird über Kaliumhydroxyd bei 0.1 Torr getrocknet.

C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>·1/2H<sub>2</sub>O (334.5) Ber. C 68.22 H 6.03 N 4.19 S 9.59  
Gef. C 68.74 H 5.55 N 3.99 S 8.53

30) W. BAKER, G. CLARKE und J. HARBORNE, J. chem. Soc. [London] 1954, 998.

31) Dr. RECORDATI LABOR. FARMACOLOGICO S. P. A. (Erf. P. DA RE), D. A. S. 1055 544 vom 5. 11. 1959, C. 1959, 13 573.

10. *Darstellung der Methoxybiflavenylidene mit Kupferpulver bzw. unter Zusatz von Methyljodid*: Die folgende für das *Biflavenyliden XIa* gegebene Vorschrift gilt auch für die anderen Biflavenylidene. Über die Ansätze gibt Tab. 5 Auskunft.

10.0 g *Thioflavon Xa* und 60 g gefälltes *Kupfer-Pulver* (siehe unten) werden in 500 ccm absol. Toluol 7 Stdn. unter Rühren und Rückfluß erhitzt (Stickstoffatmosphäre). Die Lösung filtriert man heiß vom Kupfer ab und läßt sie bei 5° über Nacht stehen, wobei ein Teil des Biflavenylidens auskristallisiert. Das Filtrat hiervon versetzt man mit Pentan und saugt den gelben Niederschlag ab. Das Kupferpulver wird im Soxhlet mit Methylenchlorid erschöpfend extrahiert. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. und Versetzen mit Pentan fällt ebenfalls ein gelbes Produkt aus. Alle drei Rückstände werden 2 mal aus Toluol unter Stickstoff umkristallisiert und 24 Stdn. bei 0.2 Torr getrocknet. Ausb. 5.1 g (59% d. Th.) gelbe Kristalle, Schmp. 226° (Lit. 12): 224°).

Das *aktive Kupfer* fällt man durch Zugabe der äquiv. Menge Zinkstaub aus einer Kupfersulfatlösung. Der sulfatfrei gewaschene Niederschlag wird zuerst in Methanol und dann in Äther digeriert. Nach dem Absaugen des Äthers trocknet man das Pulver über P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> i. Vak.

Bei den Ansätzen mit *Methyljodid* wird direkt die in Tab. 5 angegebene Menge zur Lösung des *Thioflavons* zugefügt, vor Zugabe des Kupferpulvers 5 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt und dann wie bei XIa weiterverfahren.

Tab. 5. Angaben zur Darstellung der Methoxybiflavenylidene

Thioflavon	Xb	Xe	Xf	Xg	Xh	Xc	Xd
g	2.0	1.0	29.3	2.4	14.0	0.50	12.1
CH <sub>3</sub> J (ccm)	—	—	9	—	40	—	3
Cu (g)	20	10	20; 30	20	90	5	50
Toluol (ccm)	100	100	100; 250	100	250	100	250
Zeit (Stdn.)	7	7	12; 9	46	46	17	20
Ausb. (g)	0.70	0.63	0.60; 3.3	0.30	2.5	0.03	6.7
% d. Th.	40	70	28; 40	7	20	7	61
Biflavenyliden	XIb	XIe	XIf	XIg	XIh	XIc	XId
Schmp. (°C)	224	229	227	230	235	163—164	163
Farbe	Gelb	Gelb	Gelb	Gelb	Hellgelb	Gelb	Gelb

Tab. 6. Analysen der Biflavenylidene

		C	H	O	OCH <sub>3</sub>
Bis-[7-methoxy-flavenyliden-(4)] (XIb)	C <sub>32</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub> (472.5)	Ber. 81.3	5.1	13.5	13.1
		Gef. 81.1	5.3	13.0	12.0
Bis-[3'.4'-dimethoxy-flavenyliden-(4)] (XIe)	C <sub>34</sub> H <sub>28</sub> O <sub>6</sub> (532.6)	Ber. 76.7	5.3	18.0	23.4
		Gef. 76.6	5.5	18.1	23.3
Bis-[7.3'.4'-trimethoxy-flavenyliden-(4)] (XIf)	C <sub>36</sub> H <sub>32</sub> O <sub>8</sub> (592.7)	Ber. 73.0	5.4	21.6	31.4
		Gef. 73.0	5.4	21.4	31.0
Bis-[5.7.3'.4'-tetramethoxy-flavenyliden-(4)] (XIg)	C <sub>38</sub> H <sub>36</sub> O <sub>10</sub> (652.7)	Ber. 69.7	5.6	24.5	38.0
		Gef. 70.0	5.8	24.2	37.2
Bis-[3.5.7.3'.4'-pentamethoxy-flavenyliden-(4)] (XIh)	C <sub>40</sub> H <sub>40</sub> O <sub>12</sub> (712.7)	Ber. 67.4	5.7	26.9	43.6
		Gef. 67.7	5.7	26.7	43.7
Bis-[7-(β-dimethylamino-äthoxy)-flavenyliden-(4)] (XIc)	C <sub>38</sub> H <sub>38</sub> NO <sub>4</sub> (586.7)	Ber. 77.78	6.53	—	N 4.78
		Gef. 77.24	6.42	—	N 4.48
Bis-[7-(carbäthoxy-methoxy)-flavenyliden-(4)] (XId)	C <sub>38</sub> H <sub>32</sub> O <sub>8</sub> (616.7)	Ber. 74.01	5.23	20.76	—
		Gef. 73.99	5.21	20.55	—

## 11. Darstellung der Biflavenylidene mit Raney-Nickel

*Bis-[7-( $\beta$ -dimethylamino-äthoxy)-flavenyliden-(4)] (XIc)*: Eine Aufschlammung von etwa 80 g aktivem Raney-Nickel in 50 ccm absol. Xylol wird nach H. HAUPTMANN und W. F. WALTER<sup>32)</sup> i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und durch vorsichtiges, langsames Aufheizen auf 300°/0.1 Torr entgast. Nach dem Erkalten befeuchtet man das Metallpulver mit absol. Toluol unter Luftausschluß, indem man das Lösungsmittel bei geringer Öffnung eines Hahnes in den 500-ccm-Dreihalskolben einziehen läßt. Dann gießt man die Lösung von 10.0 g Thioflavon Xc in 150 ccm Toluol ein und erhitzt unter Stickstoff 5 Stdn. rückfließend. Die Aufarbeitung erfolgt wie oben bei dem Kupferverfahren. Ausb. 7.0 g (78% d. Th.) vom Schmp. 164°.

*Bis-[5.7.3'.4'-tetramethoxy-flavenyliden-(4)] (XIg)*: Es wird wie vorstehend verfahren, wobei 2.00 g Tetramethoxythioflavon Xg und 20 g Raney-Nickel in 200 ccm Toluol eingesetzt werden. Ausb. 360 mg (20% d. Th.).

*Bis-[pentamethoxyflavenyliden-(4)] XIh*: Es wird wie bei XIc verfahren, wobei 0.16 g Xh in 150 ccm Toluol mit 5 g aktiviertem Raney-Nickel 24 Stdn. umgesetzt werden. Bei der Aufarbeitung konnte kein Biflavenyliden isoliert werden.

12. Überführung der Methoxybiflavenylidene in die Hydrochloride: 200 mg des betreffenden Biflavenylidens werden in 50 ccm Eisessig so lange erhitzt, bis alles gelöst ist und die Farbe von Orange nach Rot umschlägt. Dann leitet man in die kalte Lösung etwa eine Min. über konz. Schwefelsäure getrocknetes HCl ein und gibt 200 ccm Äther zu. Aus der tiefroten Lösung scheiden sich nach 2 Tagen im Eisschrank dunkelrote Kristalle ab, die abgesaugt werden. Man löst in 2–3 ccm Methanol in der Hitze und fällt nach dem Erkalten mit 150 ccm Äther aus. Das noch 2mal umgefällte Produkt wird schließlich über P<sub>4</sub>O<sub>10</sub>/KOH bei 100°/0.02 Torr bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Tab. 7. Analysen der Hydrochloride

		C	H	O	Cl
Hydrochlorid von XIb	C <sub>32</sub> H <sub>25</sub> O <sub>4</sub> ]Cl·H <sub>2</sub> O (527.0)	Ber. 72.9 Gef. 72.8	5.2 5.1	15.2 15.1	6.7 6.7
Hydrochlorid von XIe	C <sub>34</sub> H <sub>29</sub> O <sub>6</sub> ]Cl·1.1 H <sub>2</sub> O·0.36 HCl (601.9)	Ber. 67.8 Gef. 67.9	5.3 5.0	18.9 19.1	8.0 8.0
Hydrochlorid von XI f	C <sub>36</sub> H <sub>33</sub> O <sub>8</sub> ]Cl·3.4 H <sub>2</sub> O·1.9 HCl (759.6)	Ber. 56.9 Gef. 56.8	5.5 5.5	24.0 24.0	13.5 13.6
Hydrochlorid von XIg	C <sub>38</sub> H <sub>37</sub> O <sub>10</sub> ]Cl·H <sub>2</sub> O·1.18 HCl (750.2)	Ber. 60.8 Gef. 60.6	5.4 5.3	23.5 23.5	10.4 10.3
Hydrochlorid von XIh	C <sub>40</sub> H <sub>41</sub> O <sub>12</sub> ]Cl·3.9 H <sub>2</sub> O·2.7 HCl (917.9)	Ber. 52.3 Gef. 52.2	5.7 5.9	27.7 27.6	14.3 14.3

13. Spaltung der Biflavenylidene mit Schwefel: Die analog nach A. SCHÖNBERG und W. ASKER<sup>16)</sup> erhaltenen Spaltprodukte werden papierchromatographisch auf Rundfiltern untersucht. Fließmittel: Methanol/konz. Salzsäure 20:1, Acetylpapier (Schleicher & Schüll Nr. 2045b/21 ac).

Die R<sub>F</sub>-Werte der Spaltprodukte stimmen mit denen der entsprechenden Thioflavone überein. 7.3'.4'-Trimethoxy-4-thio-flavon R<sub>F</sub> 0.47, 3.5.7.3'.4'-Pentamethoxy-4-thio-flavon R<sub>F</sub> 0.56.

14. Spaltung der Biflavenylidene mit Sauerstoff: Etwa 20 mg Biflavenyliden werden in 50 ccm Xylol gelöst, danach wird 5 Stdn. Sauerstoff in die kochende Lösung geleitet. Einige Tropfen

<sup>32)</sup> Chem. Reviews 62, 347 [1962]. Wir danken Herrn Dr. W. F. WALTER für den freundlichen Hinweis auf diese Vorschrift.

der erkalteten Lösung trägt man direkt auf das Chromatographiepapier auf und läßt die betreffenden Flavone mitlaufen. Fließmittel: Methanol/2*n* HCl 1:1; Papier: Schleicher & Schüll Nr. 2043 b, Mgl.

Die  $R_F$ -Werte der Spaltprodukte stimmen mit denen der entsprechenden Flavone überein. 3'.4'-Dimethoxy-flavon  $R_F$  0.46, 7.3'.4'-Trimethoxy-flavon  $R_F$  0.40 und 3.5.7.3'.4'-Pentamethoxy-flavon  $R_F$  0.35.

Die Methoxyflavone fluoreszieren auf dem Chromatogramm unter der UV-Lampe blau. Neben den Flavonen entstehen bei der Spaltung große Anteile brauner Harze.

15. *Darstellung der Anthocyanidine*: Das 7-Methoxy-<sup>33)</sup>, das 3'.4'-Dimethoxy-<sup>34)</sup>, das 5.7.3'.4'-Tetramethoxy-flavyliumchlorid<sup>35)</sup> und der Cyanidin-pentamethyläther<sup>19)</sup> wurden nach den Literaturangaben dargestellt.

Beim 7.3'.4'-Trimethoxy-flavyliumchlorid geht man analog vor: Ein Gemisch von 2.0 g 4-Methoxy-salicylaldehyd<sup>36)</sup> und 4.8 g Acetoveratron in 110 ccm Äther wird unter Eiskühlung mit getrocknetem HCl gesättigt und bei 5° unter Verschuß aufbewahrt. Nach zwei Tagen leitet man nochmals HCl ein und saugt nach weiteren 2 Tagen die abgeschiedenen Kristalle ab. Das zur Befreiung von Ausgangsprodukten mit Äther gründlich gewaschene Präparat (2.0 g) schmilzt bei 133—135°.

<sup>33)</sup> R. ROBINSON und M. TURNER, J. chem. Soc. [London] 113, 877 [1918].

<sup>34)</sup> A. ROBERTSON und R. ROBINSON, J. chem. Soc. [London] 1926, 1952.

<sup>35)</sup> K. FREUDENBERG und M. HARDER, Liebigs Ann. Chem. 451, 221 [1927].

<sup>36)</sup> H. OFFE und H. JATZKEWITZ, Chem. Ber. 80, 474 [1947].