

Lóránd Farkas, Mihály Nógrádi und Borbála Vermes

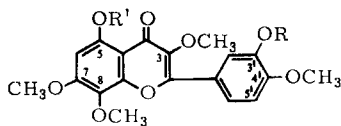
Synthese einiger Flavonkomponenten aus *Ricinocarpus stylosus*

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Budapest

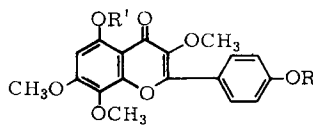
(Eingegangen am 18. Januar 1967)

5,3'-Dihydroxy-3,7,8,4'-tetramethoxy-flavon (**1a**), 5-Hydroxy-3,7,8,3',4'-pentamethoxy-flavon (**1b**), 5,4'-Dihydroxy-3,7,8-trimethoxy-flavon (**2a**) und 5,3',5'-Trihydroxy-3,7,4'-trimethoxy-flavon (**3a**) wurden synthetisiert. Sie sind mit den entsprechenden Naturstoffen aus *Ricinocarpus stylosus* identisch.

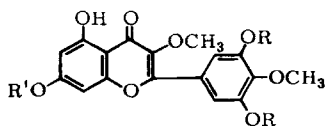
In einer vorläufigen Mitteilung konnten wir kürzlich¹⁾ die Konstitution der vier durch *Henrick* und *Jefferies*²⁾ aus *Ricinocarpus stylosus* isolierten Flavone 5,3'-Dihydroxy-3,7,8,4'-tetramethoxy- (**1a**), 5-Hydroxy-3,7,8,3',4'-pentamethoxy- (**1b**), 5,4'-Dihydroxy-3,7,8-trimethoxy- (**2a**) und 5,3',5'-Trihydroxy-3,7,4'-trimethoxy-flavon (**3a**) auf synthetischem Wege bestätigen. Die vorliegende Arbeit berichtet darüber ausführlich.



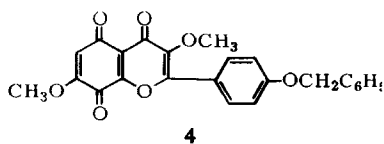
	R	R'
1a	H	H
b	CH ₃	H
c	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃
d	H	CH ₃



	R	R'
2a	H	H
b	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃
c	C ₆ H ₅ CH ₂	H



	R	R'
3a	H	CH ₃
b	C ₆ H ₅ CH ₂	H
c	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃



Um die Struktur des Flavons **1a** durch eine eindeutige Synthese zu beweisen, kondensierten wir 2-Hydroxy-3,4,6,ω-tetramethoxy-acetophenon³⁾ mit [*O*-Benzyl-iso-

1) L. Farkas und M. Nógrádi, *Tetrahedron Letters* [London], **1966**, 3759.

2) C. A. Henrick und P. R. Jefferies, *Austral. J. Chem.* **17**, 934 (1964).

3) T. R. Seshadri und V. Venkateswarlu, *Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A* **24**, 349 (1946).

vanillinsäure]-anhydrid⁴⁾ nach *Allan* und *Robinson*⁵⁾ zum 3'-Benzyloxy-flavon **1c**. Dessen katalytische Entbenzylierung und partielle Entmethylierung ergab **1a**, das mit dem natürlichen Pigment identisch war⁶⁾.

Partielle Methylierung von **1a** führte zum 5-Hydroxy-3.7.8.3'.4'-pentamethoxy-flavon (**1b**). Diese Verbindung wurde vor ihrer Isolierung aus Pflanzenmaterial bereits auf anderem Wege synthetisch hergestellt⁷⁾.

Zur Synthese des Farbstoffes **2a** wurde entsprechend 2-Hydroxy-3.4.6.ω-tetramethoxy-acetophenon³⁾ und [4-Benzyloxy-benzoesäure]-anhydrid⁸⁾ zum 3.5.7.8-Tetramethoxy-4'-benzyloxy-flavon (**2b**) umgesetzt, das mit Salpetersäure zu 3.7-Dimethoxy-4'-benzyloxy-flavonchinon-(5.8) (**4**) oxydiert werden konnte. Reduktion zum entsprechenden Hydrochinon und nachfolgendes vorsichtiges Methylieren ergab 5-Hydroxy-3.7.8-trimethoxy-4'-benzyloxy-flavon (**2c**). Dieses wurde katalytisch zu 5.4'-Dihydroxy-3.7.8-trimethoxy-flavon (**2a**) entbenzyliert; letzteres war mit dem Naturprodukt in jeder Hinsicht identisch. Vor kurzem wurde das Flavon **2a** von *Bahl*, *Parthasarathy* und *Seshadri* auch auf anderem Wege hergestellt⁹⁾.

Bei der Synthese des Pigments **3a** haben wir den Weg über das 5.7-Dihydroxy-3.4'-dimethoxy-3'.5'-dibenzyloxy-flavon (**3b**) eingeschlagen, welches durch Umsetzen von 2.4.6-Trihydroxy-ω-methoxy-acetophenon¹⁰⁾ mit 4-Methoxy-3.5-dibenzyloxy-benzoylchlorid¹¹⁾ in Aceton/Kaliumcarbonat hergestellt wurde. Partielles Methylieren von **3b** zu **3c** und anschließendes Entbenzylieren führte zum 5.3'.5'-Trihydroxy-3.7.4'-trimethoxy-flavon (**3a**), das mit dem Naturstoff vollkommen übereinstimmte.

Für die Unterstützung dieser Arbeit danken wir der *Ungarischen Akademie der Wissenschaften*.

Beschreibung der Versuche¹²⁾

3.5.7.8.4'-Pentamethoxy-3'-benzyloxy-flavon (1c): Ein fein gepulvertes Gemisch von 0.5 g 2-Hydroxy-3.4.6.ω-tetramethoxy-acetophenon³⁾, 2.3 g [*O*-Benzyl-isovanillinsäure]-anhydrid⁴⁾ und 1.2 g Natriumsalz der gleichen Säure wurde i. Vak. 3 Stdn. in einem Ölbad von 160° erhitzt. Das Produkt kochte man 20 Min. mit 1.5 g Kaliumhydroxid in 50 ccm Methanol. Nach Abkühlen kristallisierte fast reines **1c** aus. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Äthanol farblose Prismen vom Schmp. 170–173°, 0.4 g (43%).

UV (in Äthanol): λ_{\max} (log ϵ) 252 (4.20), 268 (4.17), 350 nm (4.16).

$C_{27}H_{26}O_8$ (478.5) Ber. C 67.77 H 5.48 Gef. C 67.93 H 5.42

4) *A. Lovecy, R. Robinson* und *S. Sugawara*, J. chem. Soc. [London] **1930**, 817.

5) *J. Allan* und *R. Robinson*, J. chem. Soc. [London] **125**, 2192 (1924).

6) Wir sind Herrn Prof. *P. R. Jefferies* für die Überlassung von natürlichem **1a**, **2a** und **3a** zu Dank verpflichtet.

7) *R. M. Horowitz* und *B. Gentili*, J. org. Chemistry **26**, 2899 (1961).

8) *H. Puchéco* und *A. Grouiller*, Bull. Soc. chim. France, **1965**, 779.

9) *C. P. Bahl, M. R. Parthasarathy* und *T. R. Seshadri*, Current Sci. [Bangalore] **35**, 281 (1966).

10) *N. K. Slater* und *H. Stephen*, J. chem. Soc. [London] **117**, 309 (1920).

11) *C. Schöpf* und *L. Winterhalder*, Liebigs Ann. Chem. **544**, 62 (1940).

12) Die UV-Spektren wurden mit dem Unicam Spektrophotometer SP 700 aufgenommen, die Schmelzpunkte auf dem Kofler-Block bestimmt und nicht korrigiert.

3'-Hydroxy-3.5.7.8.4'-pentamethoxy-flavon (1d): 350 mg **1c** wurden in warmem Äthanol mit *Palladium-Kohle* hydriert. Nach üblicher Aufarbeitung aus Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 221—223°, 250 mg (88%).

UV (in Äthanol): λ_{\max} (log ϵ) 253 (4.24), 268 (4.21), 350 nm (4.21).

$C_{20}H_{20}O_8$ (388.4) Ber. C 61.85 H 5.19 Gef. C 61.28 H 4.87

5.3'-Dihydroxy-3.7.8.4'-tetramethoxy-flavon (1a): 100 mg **1d** wurden mit einer Lösung von 140 mg wasserfreiem *Aluminiumchlorid* in 7.5 ccm Acetonitril 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch destillierte man nach Zusatz von 5 ccm konz. Salzsäure mit Wasserdampf, wobei das Rohprodukt in gelben Flocken ausfiel. Nach präparativer Dünnschichtchromatographie (Kieselgel G, Äthylacetat) aus Aceton schmale, blaßgelbe Prismen vom Schmp. 185.5—186.5° (25 mg) (Lit.²): 184—185° und 192—193°. Misch-Schmp. mit dem Naturprodukt 184—185°.

UV (in Äthanol): λ_{\max} (log ϵ) 257 (4.30), 275 (4.28), 363 nm (4.18) [Lit.²): λ_{\max} (log ϵ) 260 (4.32), 275 (4.30), 366 nm (4.20)].

$C_{19}H_{18}O_8$ (374.4) Ber. C 60.96 H 4.85 Gef. C 61.02 H 4.90

3.7.8.4'-Tetramethoxy-5.3'-diacetoxy-flavon: 25 mg **1a** wurden mit 0.5 ccm *Acetanhydrid* und 50 mg Natriumacetat 3 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Dann verdünnte man mit Wasser und kristallisierte das anfallende Produkt aus wenig Äthanol. Farblose Nadeln vom Schmp. 179—181° (Lit.²): 179—180°, 25 mg.

$C_{23}H_{22}O_{10}$ (458.4) Ber. C 60.26 H 4.84 Gef. C 60.32 H 4.72

5-Hydroxy-3.7.8.3'.4'-pentamethoxy-flavon (1b): 20 mg **1a** in 2 ccm Aceton wurden mit 100 mg *Kaliumcarbonat* und 7 mg *Dimethylsulfat* 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die filtrierte Lösung wurde eingedampft; aus Äthanol 10 mg gelbe Nadeln vom Schmp. 160—161° (Lit.²): 161—162°.

$C_{20}H_{20}O_8$ (388.4) Ber. C 61.85 H 5.19 Gef. H 61.62 H 5.25

3.5.7.8-Tetramethoxy-4'-benzyloxy-flavon (2b): 0.5 g *2-Hydroxy-3.4.6.ω-tetramethoxy-acetophenon*³), 3.8 g [*4-Benzyloxy-benzoessäure*]-*anhydrid*⁸) und 1.9 g *Natriumsalz* der gleichen Säure wurden gründlich vermischt und 3 Stdn. i. Vak. in einem Ölbad von 160° erhitzt. Die Schmelze kochte man 20 Min. mit 1.5 g *Kaliumhydroxid* in 50 ccm Methanol, dampfte danach zur Trockne ein und extrahierte den Rückstand mit Chloroform. Nach Eindampfen der Chloroform-Lösung lieferte der Rückstand aus Benzol/Petroläther und Benzol große abgerundete Prismen, die Kristallbenzol enthielten. Das Produkt schmilzt erst bei 100—110°, kristallisiert wieder bei 138—140° in kleinen Nadeln (0.42 g), die schließlich bei 146—148° scharf schmelzen. Zur Analyse wurde das Kristallbenzol durch Erhitzen i. Vak. bei 100° entfernt.

UV (in Äthanol): λ_{\max} (log ϵ) 269 (4.31), 307 (4.19), 348 nm (4.12).

$C_{26}H_{24}O_7$ (448.5) Ber. C 69.63 H 5.39 Gef. C 69.82 H 5.29

3.7-Dimethoxy-4'-benzyloxy-flavonchinon-(5.8) (4): Eine intensiv gerührte und eisgekühlte Lösung von 200 mg **2b** in 12 ccm Chloroform wurde mit 2.7 ccm konz. *Salpetersäure* versetzt. Nach 20 Min. wurde die tiefrote Lösung mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und eingedampft. Den Rückstand kochte man mit 10 ccm Äthanol aus und kristallisierte danach aus 1 ccm Dimethylformamid. Kleine orangefarbene Nadeln (80 mg, 40%) vom Schmp. 220—222°. UV (in Äthanol): λ_{\max} (log ϵ) 302 nm (4.24).

$C_{24}H_{18}O_7$ (418.4) Ber. C 68.89 H 4.34 Gef. C 68.69 H 4.40

5.8-Dihydroxy-3.7-dimethoxy-4'-benzyloxy-flavon: 160 mg **4** und 200 mg *Natriumdithionit* wurden in einem Gemisch von 2 ccm Dimethylformamid und 0.5 ccm Wasser 2 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Aus der anfangs tiefroten Suspension entstand in einigen Sek. eine klare gelbe Lösung. Man verdünnte mit 5 ccm Wasser, worauf das fast reine Produkt in gelben Nadeln auskristallisierte (150 mg), Schmp. 186–188°. Aus Aceton große zusammengewachsene rhombische Tafeln vom Schmp. 187–188.5°.

UV (in Äthanol): λ_{\max} (log ϵ) 280 (4.33), 306 (4.31), 325 (Sch.) (4.24), 373 nm (3.89).

$C_{24}H_{20}O_7$ (420.4) Ber. C 68.56 H 4.80 Gef. C 68.65 H 4.72

5-Hydroxy-3.7.8-trimethoxy-4'-benzyloxy-flavon (2c): 100 mg *5.8-Dihydroxy-3.7-dimethoxy-4'-benzyloxy-flavon*, 200 mg geglühtes *Kaliumcarbonat* und 22 mg *Dimethylsulfat* wurden in 10 ccm Aceton 1.5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Filtrieren und Einengen kristallisierte das Produkt in hellgelben großen Würfeln aus. Nach erneutem Umkristallisieren aus Aceton 74 mg **2c** vom Schmp. 177–179°.

UV (in Äthanol): λ_{\max} (log ϵ) 272 (4.29), 300 (4.23), 362 nm (4.00).

$C_{25}H_{22}O_7$ (434.5) Ber. C 69.11 H 5.10 Gef. C 69.36 H 5.13

5.4'-Dihydroxy-3.7.8-trimethoxy-flavon (2a): 60 mg **2c** wurden, wie bei **1d** beschrieben, katalytisch entbenzyliert. Aus Äthanol stumpfe, dünne, gelbe Nadeln (30 mg) vom Schmp. 266–267° (Lit.²): 266–268°. Misch-Schmp. mit dem Naturstoff 265–267°.

UV (in Äthanol): λ_{\max} (log ϵ) 272 (4.33), 328 (4.12), 370 nm (4.15) [Lit.²): λ_{\max} (log ϵ) 274 (4.34), 331 (4.14), 370 nm (4.17)].

$C_{18}H_{16}O_7$ (344.3) Ber. C 62.79 H 4.68 Gef. C 61.89 H 4.70

3.7.8-Trimethoxy-5.4'-diacetoxy-flavon: 20 mg **2a** wurden, wie oben beschrieben, acetyliert. Aus Äthanol farblose flockige Nadeln (15 mg) vom Schmp. 183–184° (Lit.²): 183–185°.

$C_{22}H_{20}O_9$ (428.4) Ber. C 61.68 H 4.71 Gef. C 61.40 H 4.62

5.7-Dihydroxy-3.4'-dimethoxy-3'.5'-dibenzyloxy-flavon (3b): 1 g *2.4.6-Trihydroxy- ω -methoxy-acetophenon*¹⁰), 4.3 g *4-Methoxy-3.5-dibenzyloxy-benzoylchlorid*¹¹) und 5 g frisch geglühtes *Kaliumcarbonat* wurden auf dem Magnetrührer mit 50 ccm trockenem Aceton 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abfiltrieren engte man die Acetonlösung ein und kochte den Rückstand 20 Min. mit 5-proz. methanol. *Kaliumhydroxid*-Lösung. Nach Abkühlen wurde mit Essigsäure genau auf pH 7 neutralisiert, wobei das Produkt als gelber Niederschlag ausfiel. Aus Petroläther/Äthylacetat gelbe Nadeln vom Schmp. 215–216° (0.35 g), Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid in Methanol grün.

UV (in Äthanol): λ_{\max} (log ϵ) 268 (4.15), 343 nm (4.14).

$C_{31}H_{26}O_8$ (526.5) Ber. C 70.71 H 4.98 Gef. C 70.50 H 5.20

5-Hydroxy-3.7.4'-trimethoxy-3'.5'-dibenzyloxy-flavon (3c): 300 mg **3b**, 65 mg *Dimethylsulfat* und 3 g frisch geglühtes *Kaliumcarbonat* wurden auf dem Magnetrührer 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Eindampfen der filtrierten Lösung kristallisierte man den Rückstand mehrmals aus Äthanol. Gelbe Nadeln (180 mg) vom Schmp. 111–113°. Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid in Methanol braun.

UV (in Äthanol): λ_{\max} (log ϵ) 268 (4.25), 306 (i) (4.19), 333 nm (4.23).

$C_{32}H_{28}O_8$ (540.5) Ber. C 71.10 H 5.22 Gef. C 71.22 H 5.10

5.3'.5'-Trihydroxy-3.7.4'-trimethoxy-flavon (3a): 300 mg **3c** wurden in 10 ccm Aceton in üblicher Weise hydriert. Nach Filtrieren und Eindampfen aus wäbr. Methanol lange, dünne, blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 211–213° (150 mg) (Lit.²): 208–210°. Misch-Schmp. mit dem Naturstoff 208–211°.

UV (in Äthanol): λ_{\max} (log ϵ) 263 (4.25), 305 (i) (4.14), 345 nm (4.23) [Lit.²): λ_{\max} (log ϵ) 264 (4.27), 350 nm (4.24)].

$C_{18}H_{16}O_8$ (360.3) Ber. C 60.00 H 4.48 Gef. C 59.91 H 4.52

3.7.4'-Trimethoxy-5.3'.5'-triacetoxy-flavon: 40 mg synthetisches **3a** wurden nach der üblichen Methode acetyliert. Das Rohprodukt kristallisierte man zweimal aus Methanol. Farblose Nadeln vom Schmp. 203—205° (Lit.²): 203—205°.

$C_{24}H_{22}O_{11}$ (486.4) Ber. C 59.26 H 4.56 Gef. C 59.17 H 4.60

[34/67]