

Lorand Farkas, János Strelisky und Borbála Vermes

Über die Ringsomerisierung von Flavonen, III¹⁾

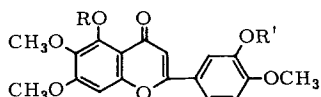
Die Synthese des Eupatorins, eines Flavons aus *Eupatorium semiserratum* DC

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Universität, Budapest

(Eingegangen am 10. Juli 1968)

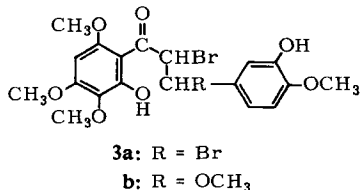
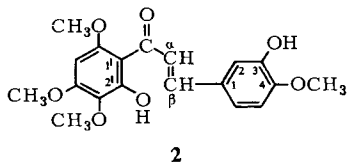
5.3'-Dihydroxy-6.7.4'-trimethoxy-flavon (**1a**) wurde auf zwei Wegen, durch alkalische Ringsomerisierung der entsprechenden 5.7.8-substituierten Verbindung und nach der Baker-Venkataraman-Umlagerung synthetisiert. Dieses war mit dem aus *Eupatorium semiserratum* isolierten Flavon Eupatorin identisch.

Vor einigen Jahren isolierten Kupchan und Mitarbb.²⁾ aus den oberirdischen Teilen von *Eupatorium semiserratum* DC ein neues Flavon, das sie Eupatorin nannten. Analyse, Abbaueversuche, spektroskopische Eigenschaften und die Untersuchung von Derivaten ergaben für Eupatorin die Struktur 5.3'-Dihydroxy-6.7.4'-trimethoxy-flavon (**1a**).



| | R | R' |
|-----------|-----------------|--------------------|
| 1a | H | H |
| b | CH ₃ | CH ₂ Ph |
| c | CH ₃ | H |
| d | CH ₃ | CH ₃ |
| e | H | CH ₃ |

So ist Eupatorin strukturell eng verwandt mit Cirsimaritin, 5.4'-Dihydroxy-6.7-dimethoxy-flavon, ein Inhaltsstoff des *Cirsium maritimum*³⁾, über dessen Synthese wir bereits berichteten¹⁾. Um die Struktur des Eupatorins endgültig zu sichern, führten wir in dieser Arbeit zwei unabhängige Synthesen von **1a** aus.



¹⁾ II. Mittel.: L. Farkas, J. Strelisky und A. Major, Acta chim. Acad. Sci. hung. **53**, 211 (1967).

²⁾ S. M. Kupchan, I. R. Knox und M. S. Udayamurthy, J. pharmac. Sci. **54**, 929 (1965).

³⁾ N. Morita und N. Shimizu, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] **83**, 615 (1963).

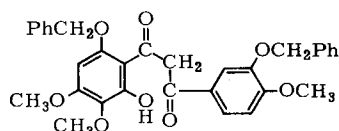
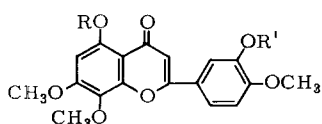
Die durch Piperidin katalysierte Kondensation von 2-Hydroxy-3,4,6-trimethoxyacetophenon⁴⁾ mit Isovanillin lieferte das Chalkon **2**, dessen vorsichtige Bromierung zu dem entsprechenden Chalkondibromid **3a** führte.

Die Behandlung von **3a** mit siedendem Methanol erbrachte, wie es bereits an analogen Beispielen von uns¹⁾ und von anderen Autoren^{5,6)} bewiesen wurde, eine Substitution des β -ständigen Bromatoms durch eine Methoxygruppe und ergab in guter Ausbeute **3b**.

Da nach unseren Erfahrungen¹⁾ die klassische Methode von *Wheeler*⁷⁾, d.h. die Thermolyse von Chalkondibromiden, schwankende Ausbeuten an Ringschlußprodukten liefert, erhitzen wir die Methoxyverbindung **3b** nach dem für das Cirsimaritin ausgearbeiteten Verfahren. Bei gleichzeitiger Spaltung der zum Carbonyl benachbarten Methoxygruppe entstand mit 53% Ausbeute 5,3'-Dihydroxy-7,8,4'-trimethoxyflavon (**4a**), ein Isomeres des Eupatorins.

Die Struktur **4a** wurde durch Umwandlung in das bekannte Pentamethoxyflavon **4b**⁸⁾ und das Vorhandensein einer freien 5-OH-Gruppe aufgrund der positiven Eisen(III)-chlorid-Reaktion und der bathochromen Verschiebung des UV-Maximums nach Zugabe von Aluminiumchlorid⁹⁾ bewiesen.

Da die alkalische Ringspaltung durch freie Hydroxylgruppen stark gehemmt ist¹⁰⁾, wurde **4a** durch energisches Benzylieren in sein Dibenzylderivat **4c** übergeführt. Unter milderen Bedingungen entsteht das Monobenzylprodukt **4d**. **4c** erleidet beim Kochen mit einer 0,1 *m* Kaliumäthylatlösung Ringspaltung zum Dibenzoylmethan **5**. Katalytische Entbenzylierung und nachfolgender thermischer Ringschluß ergab ein etwa 1:1-Gemisch des gewünschten Flavons **1a** und seines Isomeren **4a**, das durch präparative Dünnschichtchromatographie zerlegt wurde.



| | R | R' |
|-----------|--------------------|--------------------|
| 4a | H | H |
| b | CH ₃ | CH ₃ |
| c | CH ₂ Ph | CH ₂ Ph |
| d | H | CH ₂ Ph |

5

Reines **1a** stimmt mit dem natürlichen Eupatorin nach Schmp., Misch-Schmp., IR- und UV-Spektren sowie dünnenschichtchromatographischem Verhalten überein¹¹⁾.

4) *A. Oliverio und E. Luigli, Gazz. chim. ital.* **78**, 16 (1948).

5) *A. Werner, Ber. dtsch. chem. Ges.* **39**, 27 (1906).

6) *R. P. Dodwadmath und T. S. Wheeler, Proc. Indian Acad. Sci.* **2 A**, 439 (1935).

7) *W. A. Hutchins und T. S. Wheeler, J. chem. Soc. [London]* **1939**, 91.

8) *K. V. Rao, T. R. Seshadri und S. V. Viswanadham, Proc. Indian Acad. Sci.* **28A**, 210 (1948).

9) *L. Jurd in T. A. Geissman, The Chemistry of Flavonoid Compounds*, S. 119, Pergamon Press, London 1962.

10) *L. Farkas, A. Major und J. Strelisky, Chem. Ber.* **96**, 1684 (1963).

11) Für die Überlassung einer Probe von natürlichem Eupatorin sind wir Herrn Prof. *S. M. Kupchan*, USA, zu Dank verpflichtet.

α-Brom-3,2'-dihydroxy-4,3',4',6',β-pentamethoxy-hydrochalkon (**3b**): 7,0 g **3a** wurden in einem Gemisch von 90 ccm Methanol und 40 ccm Benzol 5 Min. gekocht. Das nach Abkühlen ausfallende Rohprodukt kochte man mit wenig Methanol aus und kristallisierte den Rückstand aus Benzol/Methanol (2 : 1). Zitronengelbe Nadeln (5,7 g, 89%) vom Schmp. 184–185° (Zers.).

UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (log ε) 311 nm (4.39).

C₂₀H₂₃BrO₈ (471.3) Ber. C 50.97 H 4.92 Br 16.96 Gef. C 51.30 H 4.89 Br 16.50

5,3'-Dihydroxy-7,8,4'-trimethoxy-flavon (**4a**): 13,0 g **3b** erhitzte man 2 Stdn. i. Vak. im Ölbad auf 190–195°. Die Schmelze wurde durch Zugabe von Eisessig zur Kristallisation gebracht, das Rohprodukt (5,1 g, 53%) kristallisierte man zur Analyse mehrmals aus Eisessig um. Gelbe Nadeln vom Schmp. 242–245°.

UV (Äthanol): λ_{max} (log ε) 257 (4.29), 274 (4.29), 292 Sch (4.20) und 350 nm (4.58). In 0,2 m AlCl₃ in Äthanol: λ_{max} (log ε) 274 (4.27), 283 (4.36), 303 (4.29), 351 (4.33) und 406 nm (4.14).

C₁₈H₁₆O₇ (344.3) Ber. C 62.79 H 4.68 Gef. C 62.78 H 5.13

Diacetat: 0,20 g **4a** wurden in Acetanhydrid/Natriumacetat wie üblich acetyliert. Aus Äthanol farblose längliche Prismen (0,16 g) vom Schmp. 188–189°.

C₂₂H₂₀O₉ (428.4) Ber. C 61.68 H 4.71 Gef. C 61.85 H 5.00

5,7,8,3',4'-Pentamethoxy-flavon (**4b**): 70 mg **4a** wurden in 5 ccm Dimethylformamid mit 30 mg frisch geglühtem K₂CO₃ und 0,1 ccm Dimethylsulfat 8 Stdn. gekocht. Nach Einengen i. Vak. und Auswaschen mit Wasser kristallisierte man den Rückstand wiederholt aus Äthanol. Schmp. 205–206° (Lit. 8); 206–207°.

7,8,4'-Trimethoxy-5,3'-dibenzyloxy-flavon (**4c**): Ein energisch gerührtes Gemisch von 6,4 g **4a**, 2,8 g frisch geglühtem K₂CO₃, 9,0 ccm Benzylchlorid und 3,0 g trockenem NaJ wurde in 25 ccm trockenem Aceton unter Rückfluß gekocht. Nach 27 Stdn. gab man weitere 1,0 g K₂CO₃ zu und kochte noch 20 Stdn.; Lösungsmittel und überschüss. Benzylchlorid entfernte man durch Wasserdampfdestillation, filtrierte das Rohprodukt ab und kristallisierte es mehrmals aus Dioxan um. Farblose Nadeln (8,7 g, 89%) vom Schmp. 132°. Obwohl das Produkt mehrmals umkristallisiert bzw. auf einer Kieselgelsäule gereinigt wurde, konnte man für **4c** keine befriedigenden Analysenwerte erhalten. Das NMR-Spektrum zeigt jedoch die erwarteten Absorptionen.

NMR (CDCl₃): δ 3,88, 3,94 (2 s 9H, –OCH₃); 5,23 (s 4H, –OCH₂Ph); 6,44, 6,50 (2 s 2H, H³ und H⁶); 6,99 (d 1H, H^{5'}); 7,20–7,68 (m 12H, Phenyl-H, H^{2'} und H^{6'}).

UV (Äthanol): λ_{max} (log ε) 244 Sch (4.39), 272 (4.32), 343 nm (4.37).

2-Hydroxy-3,4,4'-trimethoxy-6,3'-dibenzyloxy-dibenzoylmethan (**5**): 2,5 g **4c** wurden in 250 ccm 0,1 m Kaliumäthylat-Lösung unter N₂ 34 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Neutralisieren mit 10proz. Salzsäure filtrierte man das dunkelgelbe harzige Produkt ab, löste es in Methanol und versetzte mit 141 ccm einer gesätt. methanol. Kupferacetat-Lösung. Der Kupferkomplex fiel als grünes Pulver aus, das nach dreimaligem Umlösen aus Methanol/Dimethylformamid bei 204–206° schmolz. Den Kupferkomplex (2,1 g) zersetzte man durch 3stdg. Rühren mit 42 ccm 5proz. Salzsäure, 150 ccm Äther und 20 ccm Chloroform. Danach wurde die organische Phase abgetrennt, mit NaHCO₃ gewaschen, getrocknet und eingeengt. Nach Umkristallisieren aus Äthanol und Benzol/Äthanol erhielt man ein Gemisch der Ketoform (farblose lange Säulen) und der Enolform (gelbe rhombische Prismen) vom Schmelz-

bereich 109–160° (1.95 g, 69%). Nach Abkühlen der Schmelze kristallisierte die Enolform aus, Schmp. 133–136°¹⁷⁾.

$C_{32}H_{30}O_8 \cdot C_2H_5OH$ (588.6) Ber. C 69.37 H 6.16 Gef. C 69.37 H 5.88

Nach Trocknen i. Vak. bei 130° Gewichtsverlust 7.6% (ber. für 1 Mol Kristalläthanol 7.8%).

4.5.6-Trimethoxy-2-[4-methoxy-3-benzyloxy-benzoyloxy]-acetophenon (**6**): Eine Lösung von *O*-Benzyl-isovanillinsäurechlorid (bereitet aus 3.6 g der Säure¹⁸⁾ mit $SOCl_2$ und 3.17 g 2-Hydroxy-4.5.6-trimethoxy-acetophenon¹²⁾ in 36 ccm trockenem Pyridin wurde 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde auf eiskalte verd. Salzsäure gegossen, das harzige Produkt abgetrennt und durch Zugabe von wenig Methanol zur Kristallisation gebracht. Farblose Prismen (4.43 g, 67%) vom Schmp. 120–122°; Umkristallisieren aus Äthanol/Benzol (9:1) änderte den Schmp. nicht.

$C_{26}H_{26}O_8$ (466.5) Ber. C 66.94 H 5.62 Gef. C 67.24 H 5.44

2-Hydroxy-4.5.6.4'-tetramethoxy-3'-benzyloxy-dibenzoylmethan (**7**): 4.2 g **6** wurden mit 1.50 g pulverisiertem *KOH* in 12 ccm trockenem Pyridin 1 Stde. bei 50° gerührt, wobei sich allmählich das Kaliumsalz des Dibenzoylmethans **7** ausschied. Man goß in verd. Essigsäure, filtrierte das ausgeschiedene Rohprodukt ab und kristallisierte aus Äthanol; gelbe rhombische Platten (3.84 g, 91%) vom Schmp. 152–152.5°.

$C_{26}H_{26}O_8$ (466.5) Ber. C 66.94 H 5.62 Gef. C 66.91 H 5.61

5.6.7.4'-Tetramethoxy-3'-benzyloxy-flavon (**1b**): 3.98 g **7** wurden mit 6 g wasserfreiem Natriumacetat in 20 ccm Eisessig 5 Stdn. gekocht. Man verdünnte mit Wasser und kristallisierte das ausgeschiedene Rohprodukt aus wassergesättigtem Äther um. Farblose kristallwasserhaltige schiefe Prismen (2.8 g, 70%) vom Schmp. 97–98°.

UV (Äthanol): λ_{max} (log ϵ) 240 (4.37), 258 Sch. (4.20), 331 nm (4.37).

Kristallwasserbestimmung: $C_{26}H_{24}O_7 \cdot 2H_2O$ (484.5) Ber. H_2O 7.4% Gef. 7.2%

$C_{26}H_{24}O_7$ (448.5) Ber. C 69.63 H 5.39 Gef. C 69.41 H 5.09

3'-Hydroxy-5.6.7.4'-tetramethoxy-flavon (**1c**): Die Hydrierung von 1.28 g **1b** mit Palladium-Kohle in Aceton ergab nach üblicher Aufarbeitung und wiederholtem Umkristallisieren aus Äthanol **1c** als rhombische Platten (0.90 g, 88%) vom Schmp. 179–180°.

UV (Äthanol): λ_{max} (log ϵ) 243 (4.29), 263 Sch. (4.16), 331 nm (4.32).

$C_{19}H_{18}O_7$ (358.3) Ber. C 63.68 H 5.06 Gef. C 63.44 H 5.20

3'-Acetoxy-5.6.7.4'-tetramethoxy-flavon: Die Acetylierung von 0.15 g **1c** nach der üblichen Methode ergab farblose Prismen (aus Äthanol) vom Schmp. 163°.

$C_{21}H_{20}O_8$ (400.4) Ber. C 62.99 H 5.04 Gef. C 62.99 H 5.30

5.6.7.3'.4'-Pentamethoxy-flavon (**1d**): Methylieren von 0.1 g **1c** in Dimethylformamid mit Dimethylsulfat in Anwesenheit von K_2CO_3 ergab nach üblicher Aufarbeitung und Umkristallisieren aus Äthanol farblose Stäbchen vom Schmp. 174–175° (Lit.¹⁹⁾: 178°, Zers.).

5.3'-Dihydroxy-6.7.4'-trimethoxy-flavon, synthetisches Eupatorin (**1a**)

a) 0.60 g 2-Hydroxy-3.4.4'-trimethoxy-6.3'-dibenzoyloxy-dibenzoylmethan (**5**) in 20 ccm vorhydriertem Dimethylformamid wurde mit Palladium/Kohle bis zur Aufnahme des ber. Volumens Wasserstoff hydriert, die filtrierte Lösung eingedampft und der Rückstand

¹⁷⁾ Über Desmotropie und Keto-Enol-Tautomerie von Dibenzoylmethanen s. *H. Wagner, O. Seligmann, L. Hörhammer, L. Farkas, M. Nógrádi, J. Strelisky und B. Vermes, Acta chim. Acad. Sci. hung. 57, 169 (1968).*

¹⁸⁾ *A. Lovecy, R. Robinson und S. Sugawara, J. chem. Soc. [London] 1930, 817.*

¹⁹⁾ *A. Oliverio, G. B. Marini-Bettolo und G. Bargellini, Gazz. chim. ital. 78, 363 (1948).*

3 Stdn. bei 100° i. Vak. erhitzt, wobei ein Gemisch von **1a** und **4a** entstand. Zur Bestimmung der Zusammensetzung wurde dieses an Dünnschichtplatten (Kieselgel G, Merck) durch dreimaliges Entwickeln mit Toluol/Ameisensäure/Äthylacetat (10:1:4) getrennt. Spektrophotometrisch wurde ein Verhältnis **1a**:**4a** = 1:1 gefunden. Eine Wiederholung im präparativen Maßstabe (an 4 20×20×0.1 cm Platten mit Kieselgel PF, Merck) ergab nach Umkristallisieren aus Äthanol reines **1a** (24 mg) als blaßgelbe Prismen vom Schmp. 195–196°, das mit dem natürlichen Eupatorin (Schmp. 195–196°) keine Schmp.-Depression aufwies.

UV (Äthanol): λ_{\max} (log ϵ) 243 (4.24), 254 (4.25), 274 (4.25), 343 nm (4.40). Lit.²⁾: 243 (4.24), 254 (4.28), 274 (4.30), 342 (4.43). In 0.211 *m* AlCl₃/C₂H₅OH: λ_{\max} (log ϵ) 235 Sch (4.24), 262 (4.17), 287 (4.25), 365 nm (4.35). In 0.2 *m* NaOC₂H₅: λ_{\max} (log ϵ) 273 (4.43), 375 nm (4.21).

C₁₈H₁₆O₇ (344.3) Ber. C 62.79 H 4.68 a) Gef. C 62.50 H 4.77

b) Gef. C 62.49 H 4.69

b) Eine Lösung von 0.35 g 3'-Hydroxy-5.6.7.4'-tetramethoxy-flavon (**1e**) in 10 ccm absol. Äther wurde mit einer Lösung von 7 g wasserfreiem AlCl₃ in 30 ccm Äther versetzt und unter Rühren 14 Stdn. gekocht. Nach Abdampfen des Äthers zersetzte man mit 5proz. eiskalter Salzsäure. Filtrieren und wiederholtes Umkristallisieren des Rohproduktes (0.32 g, 95%) aus Äthanol ergab **1a** vom Schmp. 195–196°, das mit dem oben beschriebenen Produkt identisch war.

6.7.4'-Trimethoxy-5.3'-diacetoxy-flavon: 50 mg **1a** wurden in üblicher Weise acetyliert. Farblose Nadeln (aus Äthanol und Benzol/Petroläther) vom Schmp. 176–177° (Diacetat des natürlichen Eupatorins²⁰⁾: Schmp. 176–178°). Die IR-Spektren von synthetischem und aus dem Naturstoff bereitetem Diacetat stimmten überein²¹⁾.

C₂₂H₂₀O₉ (428.4) Ber. C 61.68 H 4.71 Gef. C 61.40 H 4.82

5-Hydroxy-6.7.3'.4'-tetramethoxy-flavon (**1e**): Eine Lösung von 40 mg **1a** in 5 ccm CHCl₃ wurde mit überschüssiger äther. Diazomethanlösung versetzt und über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Eindampfen und Umkristallisieren des Rückstandes aus Äthanol ergab farblose Nadeln vom Schmp. 188–190° (Lit.²⁾: 189–190°).

²⁰⁾ Privatmitteilung von S. M. Kupchan.

²¹⁾ Das IR-Spektrum von Eupatorin-diacetat wurde uns von Herrn Professor S. M. Kupchan überlassen.