

István Farkas, Burkhard Costisella, Miklós Rákosi, Hans Groß und Rezső Bognár

Darstellung und Reaktionen einiger 4.4-Dichlor-flaven-Derivate¹⁾

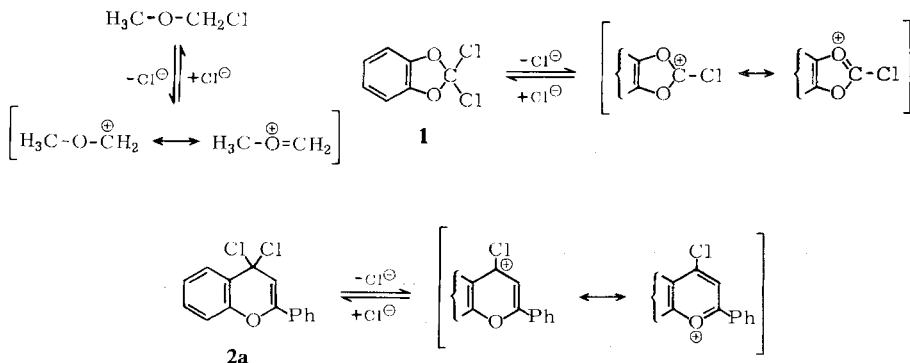
Aus den Instituten für Organische Chemie der Universität Debrecen/Ungarn und der Deutschen Akademie der Wissenschaften, Berlin-Adlershof

(Eingegangen am 23. September 1968)

Verschieden substituierte Flavone, Flavonglucoside und Thioflavone sind mit asymm. Dichlordimethyläther in 4.4-Dichlor-flavene (**2a–d**) überführbar, die als vinyloge gem. Dichloräther anzusehen sind. Die Glucosidbindung wird hierbei vom Dichloräther nicht angegriffen. Das Verhalten gegenüber O-, S- und N-funktionellen Verbindungen wird untersucht: Alkohole und Carbonsäureanhydride geben das Ausgangs-Keton, mit Thiophenol bzw. sek. Amin entstehen Mercaptale bzw. Aminale, prim. Amine geben Schiffsche Basen; mit Thioessigsäure entstehen nach bekannten Verfahren 4-Thio-flavone bzw. die bisher unbekanntenen 4-Thio-flavonglucoside.

Kürzlich berichteten Schönberg und Freese²⁾ über die Umsetzung von Flavon mit Oxalylchlorid³⁾ zu dem sehr hydrolyseempfindlichen 4.4-Dichlor-flaven-(2) (**2a**), der bisher ersten Verbindung dieser Art in der Flavonreihe. Mit Thiocarbonsäuren entstand aus **2a** 4-Thio-flavon (**4a**)²⁾. Weitere Reaktionen wurden nicht beschrieben.

Diese glatte Reaktion sowie die Hydrolyseempfindlichkeit dieser Verbindung sind leicht zu verstehen, wenn man **2a** als einen vinylogem α -Halogenäther auffaßt: bei Ablösung eines Halogen-Anions aus einem α -Halogenäther, z. B. bei Monochlor-dimethyläther oder Brenzcatechin-dichlormethylenäther (**1**), resultiert ein mesomeriestabilisiertes Carbenium-Oxonium-Kation. Ein analoges ambidenten Kation⁴⁾ mit einer „vinylogem“ Oxoniumform kann nun auch aus **2a** entstehen:



¹⁾ Diese Arbeit soll als Mittell. „Flavonoide, XVII“ des Debrecener Instituts und als „XL. Mittell. über α -Halogenäther“ des Berliner Arbeitskreises gelten.

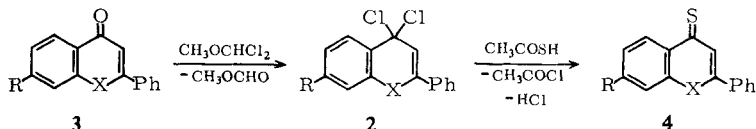
²⁾ A. Schönberg und E. Freese, Chem. Ber. 101, 694 (1968).

³⁾ A. Schönberg, O. Schütz und S. Nickel, Ber. dtsch. chem. Ges. 61, 1375 (1928).

⁴⁾ S. Hünig, Angew. Chem. 76, 401 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 548 (1964).

Die Verbindung zeigt damit gewisse Analogien zu dem schon früher untersuchten **1**⁵⁾. Es erschien uns deshalb interessant zu überprüfen, ob sich **2a** und analoge Verbindungen hinsichtlich ihrer Reaktionsfähigkeit wie geminale Dichloräther des Typs **1** verhalten.

Wie wir fanden, entstehen 4,4-Dichlor-flavene-(2) **2** in glatter Reaktion auch bei 24stündigem Stehenlassen der entsprechenden Flavonverbindungen in überschüssigem 1,1-Dichlor-dimethyläther bei Raumtemperatur⁶⁾. Das Beispiel **2c** zeigt, daß diese Reaktion ohne Spaltung der Glucosidbindung verläuft.



	X	R
2-4a	O	H
b	O	AcO
c	O	Tetraacetyl- β -D-glucopyranosyloxy-
d	S	H
4e	O	β -D-Glucopyranosyloxy-

Die gelben, kristallinen, stark hydrolyseempfindlichen Dichlorverbindungen wurden ohne Reinigung gleich weiter umgesetzt. Die Ausbeuten sind, wie bei der Synthese mittels Oxalylchlorid²⁾, praktisch quantitativ, der überschüssige Dichloräther ist jedoch leichter als Oxalylchlorid zu entfernen.

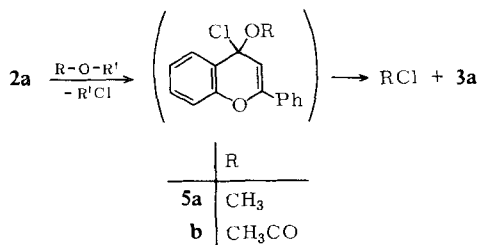
Versuche, Dichloride von 3- bzw. 3,5-substituierten Flavonen (3-Acetoxy-, 3-Methoxy- oder 3,5,7,3',4'-Pentaacetoxy-flavon) darzustellen, verliefen unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen negativ. Vermutlich ist aus sterischen Gründen der Angriff des Dichloräthers auf die Carbonylgruppe erschwert. Interessanterweise waren unter den Reaktionsbedingungen weder aus Flavanon noch aus 3-Acetoxy-flavanon die entsprechenden geminalen Dichloride darstellbar: die hier zu erwartenden gesättigten Verbindungen könnten wegen der fehlenden Vinylmesomerie nicht wie **2a** ein ambidenten Kation bilden.

Erwärmt man **2a-d** mit überschüssiger Thioessigsäure analog l.c.²⁾ in absol. Benzol, so erhält man unter Abspaltung von Acetylchlorid und HCl die entsprechenden 4-Thio-flavone **4a-d** in 60–97% Ausbeute, bezogen auf eingesetzte Flavonverbindung. **4c** kann mit Natriummethylatlösung zur acetylfreien Verbindung verseift werden. Solche 4-Thio-flavoglucoside sind bisher nicht beschrieben.

⁵⁾ H. Groß, J. Rusche und H. Bornowski, Liebigs Ann. Chem. **675**, 142 (1964).

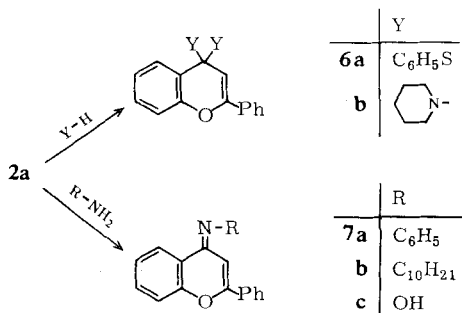
⁶⁾ Zur Überführung von Carbonylverbindungen in geminale Dichloride mittels 1,1-Dichlor-dimethyläther s. A. Rieche und H. Groß, Chem. Ber. **92**, 83 (1959); H. Laato, Suomen Kemistilehti **32**, 67 (1959), C. A. **54**, 19468f (1960).

Die Umsetzung mit Thioessigsäure verläuft wie erwartet ganz analog den Solvolysereaktionen des Brenzcatechin-dichlormethylenäthers (**1**)⁵. Wie wir fanden, reagiert **2a** auch mit O-, S- und N-funktionellen Verbindungen in ähnlicher Weise. So entsteht z. B. mit Methanol unter Abspaltung von Methylchlorid und HCl wieder Flavon (**3a**):



Wahrscheinlich bildet sich hier zunächst als Zwischenprodukt **5a**, das wie analoge Dialkoxyhalogenmethane^{4,7} unter Abspaltung von Methylchlorid in **3a** übergeht. Die gleiche Reaktion tritt auch mit Acetanhydrid ein: hier wird schon bei der Bildung von **5b** ein Mol Acetylchlorid abgespalten, ein zweites Mol bei der darauffolgenden Zersetzung des Zwischenproduktes zu **3a**. Ein **5b**-analoges Thioderivat ist auch für die Reaktion von **2a** mit Thioessigsäure zu formulieren.

Mit Thiophenol entsteht das Flavon-diphenylmercaptopal **6a**. Mit Piperidin erhält man das Aminoal **6b**, das sich bei längerem Aufbewahren langsam zersetzt. Primäre aliphatische und aromatische Amine geben in Gegenwart von Triäthylamin die entsprechenden Schiffschen Basen **7a** und **7b**. Flavonoxim (**7c**) entstand mit Hydroxylamin · HCl/Triäthylamin in 37proz. Ausbeute.



Da für die beschriebenen Umsetzungen **2a** nicht isoliert werden muß, und die Roh-Ausbeuten an **2a-d** praktisch quantitativ sind, entsprechen diese Reaktionen direkten Umsetzungen von Flavonen zu Carbonylderivaten, die bisher meist nur über Umwege (z. B. aus 4-Thio-flavon bzw. 4-Thio-flavon-methojodid⁸) darstellbar waren.

Für die Ausführung und Diskussion der IR-Spektren sind wir den Herren Z. Dinya und Dr. S. Szabó sehr zu Dank verpflichtet. Frau Dr. E. R. Dávid danken wir für die Ausführung der Mikroanalysen.

⁷⁾ H. Groß, J. Freiberg und B. Costisella, Chem. Ber. **101**, 1250 (1968).

⁸⁾ W. Baker, J. B. Harborne und W. D. Ollis, J. chem. Soc. [London] **1952**, 1303.

Beschreibung der Versuche

Die Aufnahme der IR-Spektren in KBr erfolgte mit einem Unicam SP-200 G Spectrographen. Die Schmelzpunkte wurden auf einem Heiztisch nach Boetius bestimmt.

4,4-Dichlor-flavene-(2) (2a–2d): Man läßt die entsprechende *Flavonverbindung* **3** (ca. 1 g) in 3 ccm frisch dest. *1,1-Dichlor-dimethyläther* 24 Stdn. bei Raumtemp. stehen. Der überschüss. Chloräther wird i. Vak. entfernt, und man erhält in praktisch quantitat. Ausbeuten **2a–2d** als gelbe kristalline Verbindungen, die ohne Reinigung sofort weiter umgesetzt wurden.

4-Thio-flavonderivate (4a–4d): Man löst bzw. suspendiert ca. 1 g **2a–2d** in absol. Benzol (8 ccm), gibt 1 ccm *Thioessigsäure* zu und kocht unter Feuchtigkeitsausschluß 1 Stde. unter Rückfluß. Das Lösungsmittel wird nach Abkühlen i. Vak. entfernt und der Rückstand mit wenig Äthanol verrieben. Die auf Ton getrockneten Kristalle wurden aus Äthanol umkristallisiert (siehe Tabelle).

7-β-D-Glucopyranosyloxy-4-thio-flavon (4e): 0.30 g **4c** werden in 2 ccm absol. Chloroform, 10 ccm absol. Methanol und 0.5 ccm 1 *n* *Natriummethylat*-Lösung 24 Stdn. bei Raumtemp. geschüttelt. Anschließend wird mit einigen Tropfen Eisessig schwach angesäuert, die Lösung eingengt und der Rückstand auf Ton getrocknet. Man erhält 0.20 g (93%; Schmp. 198 bis 200°) **4e**, das ... aus Äthanol umkristallisiert ... unverändert schmilzt.

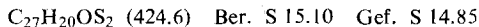


IR: 870, 1556; 1135 (C=S) und 3350/cm (OH).

Alkoholyse von 2a zu Flavon (3a): Zu 0.75 g **2a** werden 2 ccm absol. *Methanol* gegeben, wobei Erwärmung und Gasentwicklung auftrat. Man erwärmt noch 2 Stdn. im Wasserbad auf 50°, engt ein und kristallisiert den Rückstand aus Petroläther um. Ausb. 0.46 g (70%), Schmp. 97–98° (Mischprobe mit authent. Produkt ohne Depression).

Acetolyse von 2a zu Flavon (3a): 0.50 g **2a** werden in 4 ccm *Acetanhydrid* 1 Stde. unter Rückfluß gekocht, das überschüss. Acetanhydrid abdestilliert und der Rückstand aus Petroläther umkristallisiert. Ausb. 0.35 g (70%), Schmp. 97°, keine Schmelzpunktdepression mit authent. Produkt.

Flavon-diphenylmercaptal (6a): 1.0 g (3.6 mMol) **2a** in 25 ccm absol. Chloroform läßt man unter Rühren zu einem Gemisch aus 0.8 g (7.3 mMol) *Thiophenol*, 0.73 g (7.3 mMol) *Triäthylamin* und 5 ccm Chloroform tropfen. Anschließend kocht man 30 Min. unter Rückfluß, gießt nach Erkalten auf Eis, trennt die organische Phase ab, trocknet über Na_2SO_4 , engt die Lösung ein und kristallisiert den Rückstand aus Äthanol um. Ausb. 0.70 g (46%), Schmp. 121–122°.



IR: 680, 692, 700 und 710 (C–S–); 918, 1330 und 1450/cm (γ-Pyron).

4,4-Dipiperidino-flavene-(2) (6b): Unter Rühren und Eiskühlung tropft man 1.3 g (4.7 mMol) **2a** in 20 ccm absol. Chloroform zu einer Lösung von 1.66 g (19.2 mMol) *Piperidin* in 10 ccm absol. Chloroform. Nach Erwärmen auf Raumtemp. hält man noch 30 Min. bei 50° im Wasserbad, gießt anschließend auf Eis, trennt die organische Phase ab, trocknet über Na_2SO_4 , vertreibt das Chloroform i. Vak. und engt zweimal mit absol. Äthanol ein. Der Rückstand wird in heißem absol. Äthanol aufgenommen, die Lösung 4 Tage im Kühlschrank belassen, die ausgeschiedenen Kristalle werden auf Ton gepreßt und mehrmals mit absol.

Dargestellte 4-Thio-flavone **4a**–**4d**

-flavon	Schmp. (Äthanol)	Ausb.* %	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ber. S Gef. S	Misch-Schmp., IR-Daten
4-Thio- (4a)	88° (Lit. 9); 87°)	97	C ₁₅ H ₁₀ O ₃ S (238.3)	13.45 13.28	Keine Schmelzpunktdepression mit authent. Substanz
7-Acetoxy-4-thio- (4b)	135–137°	60	C ₁₇ H ₁₂ O ₃ S (296.3)	10.61 10.43	860, 1550 (4-Thio-pyron); 1150 (C=O) und 1769/cm (C=O)
7-[Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyloxy]-4-thio- (4c)	188–190	90	C ₂₉ H ₂₈ O ₁₁ S (584.6)	5.49 5.17	870, 1555 (4-Thio-pyron); 1130 (C=O) und 1769/cm (C=O)
1,4-Dithio- (4d)	112–113° (Lit. 9); 112–113)	80	C ₁₅ H ₁₀ S ₂ (254.4)	25.21 24.94	Keine Schmelzpunktdepression mit authent. Substanz

*) Bezogen auf Ausgangsketon.

9) W. Baker, G. G. Clarke und J. B. Harborne, J. chem. Soc. [London] **1954**, 998.

Äthanol gewaschen. 0.50 g (29%) leicht gelbe Kristalle, Schmp. 134–136°. Beim Umkristallisieren sowie bei längerem Aufbewahren zersetzt sich das Produkt.

$C_{25}H_{30}N_2O$ (374.5) Ber. N 7.48 Gef. N 6.93

IR: 860, 870, 875 bzw. 2818, 2826, 2858, 2940, 2975 (Piperidin); 905, 1378 und 1470/cm (γ -Pyron).

Schiffsche Basen des Typs 7a, 7b: In eine Chloroformlösung des entsprechenden *primären Amins* (1 Mol) und *Triäthylamin* (2 Mol) läßt man unter Rühren und Eiskühlung **2a** (1 Mol) in absol. Chloroform zutropfen, erwärmt noch 1 Stde. auf 50–55°, gießt nach Abkühlen in Wasser, trennt die organische Phase ab, trocknet über Na_2SO_4 und engt i. Vak. ein. Der Rückstand wird aus Äthanol bzw. wäßr. Methanol umkristallisiert.

4-Phenylimino-flaven-(2) (7a): Ausb. 88%, Schmp. 122–123° (Lit.⁸⁾: 121.5–122.5°).

$C_{21}H_{15}NO$ (297.4) Ber. N 4.71 Gef. N 4.80

IR: 1630 (C=N); 910, 1369 und 1460/cm (γ -Pyron).

4-Decylimino-flaven-(2) (7b): Ausb. 55%, Schmp. 53–55°.

$C_{25}H_{31}NO$ (362.5) Ber. N 3.86 Gef. N 3.86

IR: 1635 (C=N); 2855, 2920 ($-CH_2-$); 908, 1370 und 1465 (γ -Pyron).

4-Oximino-flaven-(2) (Flavonoxim) (7c): In 5 ccm absol. Chloroform suspendiert man 0.32 g (4.5 mMol) *Hydroxylaminhydrochlorid* und gibt 1.37 g (13.5 mMol) *Triäthylamin* zu. Unter Rühren und Eiskühlung werden 1.26 g (4.5 mMol) **2a** in 30 ccm absol. Chloroform langsam zutropft und danach 1 Stde. bei Raumtemp. gerührt. Dann wird mit Wasser ausgeschüttelt, die organische Phase abgetrennt, über Na_2SO_4 getrocknet, eingeeengt und der Rückstand mit wenig Äthanol angerieben. Ausb. 0.39 g Kristalle (37%), Schmp. 182–185° (Äthanol) (Lit.⁸⁾: 184–186°).

$C_{15}H_{11}NO_2$ (237.3) Ber. N 5.90 Gef. N 6.03

IR: 950, 960 (N–OH); 3100 (OH); 1640 (C=N); 903, 1372 und 1460/cm (γ -Pyron).