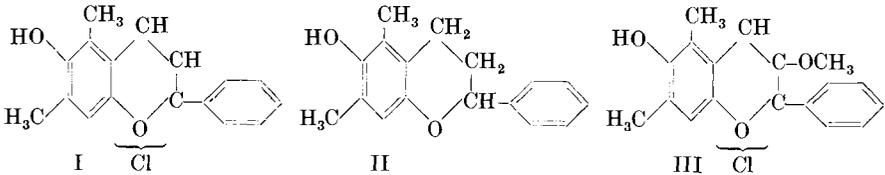


119. Herstellung von Tocopherol-ähnlichen Verbindungen und Flavonolen aus Benzo-pyryliumsalzen

von P. Karrer und W. Fatzer.

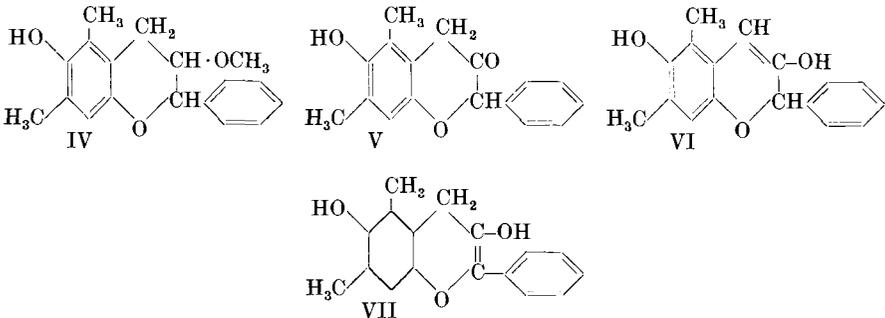
(23. VII. 42.)

In einer früheren Mitteilung¹⁾ hatten wir das 2-Phenyl-5,7-dimethyl-6-oxy-benzopyryliumchlorid (Formel I) und sein Reduktionsprodukt 2-Phenyl-5,7-dimethyl-6-oxychroman (Formel II) beschrieben, von denen letzteres in seiner Konstitution und in seinen Eigenschaften Ähnlichkeit mit den Tocopherolen besitzt. Als weiteres Beispiel war das 2-[4'-Oxyphenyl]-5,7-dimethyl-6-oxy-benzopyryliumchlorid erhalten worden, das sich zum 2-[4'-Oxyphenyl]-5,7-dimethyl-6-oxychroman reduzieren liess.



Die vorliegende Untersuchung befasst sich mit dem 2-Phenyl-3-methoxy-5,7-dimethyl-6-oxy-benzopyryliumchlorid (Formel III), das wir aus 2,4-Dimethyl-3,6-dioxy-benzaldehyd und ω -Methoxyacetophenon durch Kondensation mit Chlorwasserstoff gewannen. Dieses Pyryliumsalz lässt sich in eine Reihe von Stoffen überführen, die einiges Interesse beanspruchen dürfen.

Bei dem Versuch, das 2-Phenyl-3-methoxy-5,7-dimethyl-6-oxy-benzopyryliumchlorid (III) zum zugehörigen Chroman (Formel IV) katalytisch zu reduzieren, wurde gleichzeitig die Methoxylgruppe verseift und es entstand das 2-Phenyl-5,7-dimethyl-6-oxy-chromanon-3 (Formel V). Für dieses können auch die tautomeren Formen VI

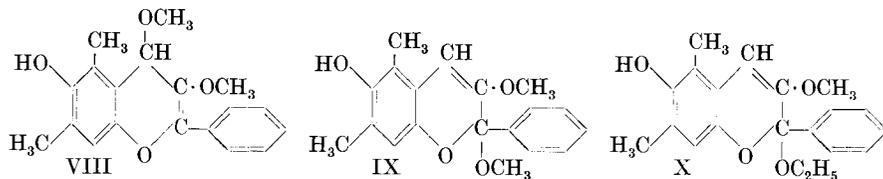


¹⁾ Helv. 24, 1317 (1941).

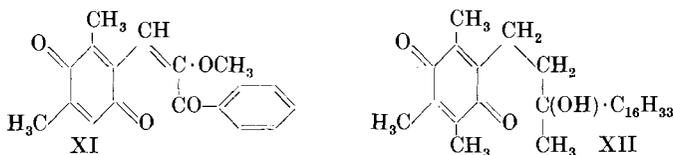
und VII in Betracht gezogen werden. Die leichte Überführbarkeit der Verbindung in ein Oxim zeigt indessen, dass sie zum mindesten teilweise als Carbonylform vorliegt.

Die Entmethylierung von Methoxylgruppen ist bekanntlich nicht selten eine Begleiterscheinung bei der Hydrierung von Methyläthern. In unserem Fall ist sie Hauptreaktion; es liess sich bisher kein anderes krystallisiertes Reduktionsprodukt isolieren. Setzt man die Hydrierung des 2-Phenyl-3-methoxy-5,7-dimethyl-6-oxy-benzopyryliumsalzes über die Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff hinaus fort, so kann eine weitere Molekel Wasserstoff fixiert werden. Dieses Hydrierungsprodukt, vermutlich eine Mischung stereoisomerer Alkohole, besitzt geringe Krystallisationstendenz und wurde bisher nicht näher untersucht.

Versetzt man das 2-Phenyl-3-methoxy-5,7-dimethyl-6-oxy-benzopyryliumchlorid (III) in methylalkoholischer Lösung mit Natriumacetat, so entsteht nicht die Carbinolbase des Farbstoffs, sondern der Methyläther dieser Carbinolbase; in äthylalkoholischer Lösung bildet sich in analoger Weise der Äthyläther. Beide Verbindungen sind schön krystallisiert und beständig. Aus Gründen, welche sich aus den weiteren Umsetzungen dieser Stoffe ergeben, glauben wir diesem Methyläther der 2-Phenyl-3-methoxy-5,7-dimethyl-6-oxy-benzopyryliumbase von den beiden möglichen Formeln VIII und IX letztere (Formel IX) beilegen zu dürfen. Analog ist natürlich der Äthyläther gebaut (Formel X).



Die Oxydation des Methyläthers IX mit Eisen(III)-chlorid verläuft nicht einheitlich. Wir haben bisher zwei verschiedene Oxydationsprodukte isolieren können, die je nach der Menge des verwendeten Oxydationsmittels in verschiedenen Gewichtsverhältnissen gebildet werden. Die eine dieser beiden Verbindungen ist ein rotgelbes Chinon, das noch eine Methoxylgruppe und kein aktives Wasserstoffatom enthält. Es entspricht ohne Zweifel dem gelben Chinon XII, das man aus α -Tocopherol unter analogen Bedingungen erhält und das in der Literatur die Bezeichnung „ α -Tocopherolchinon“ führt. Unsere Verbindung ist aus dem Methyläther der 2-Phenyl-3-methoxy-5,7-dimethyl-6-oxy-benzopyryliumbase durch oxydative Öffnung des Pyranringes entstanden und nach Formel XI gebaut:



Dass dem Chinon, dessen Absorptionsspektrum demjenigen des Tocopherols sehr ähnlich ist (vgl. Fig. 1), nicht eine orthochinoide Struktur zukommt, wird dadurch bewiesen, dass es mit *o*-Phenylendiamin kein Phenazinderivat liefert. Es bildet sich allerdings beim Erhitzen des Chinons mit einer Lösung von *o*-Phenylendiamin ein brauner, amorpher Niederschlag, der aber stickstoff-frei ist.

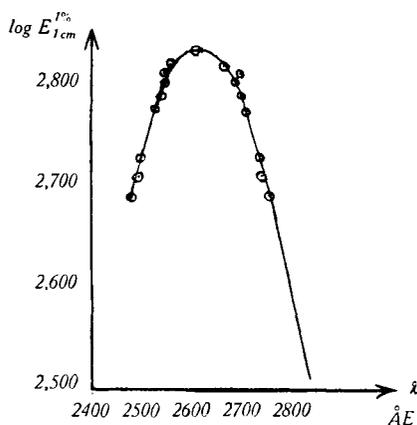
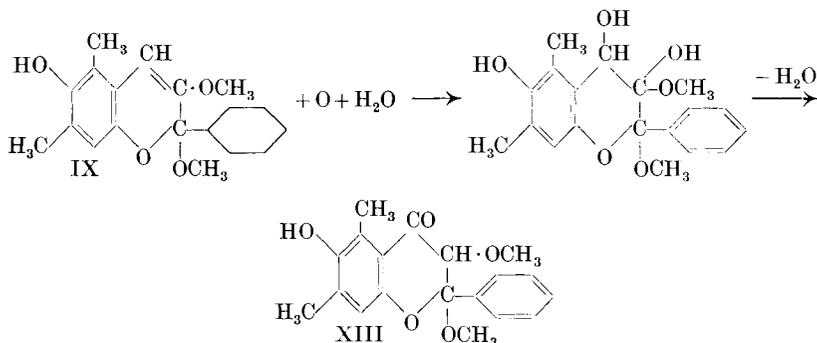


Fig. 1.

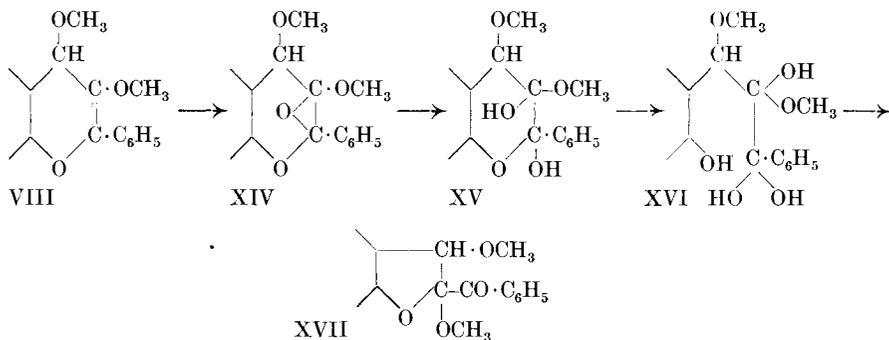
Dasselbe Chinon XI (mit Methoxylgruppe) entsteht auch aus dem Äthyläther der 2-Phenyl-3-methoxy-5,7-dimethyl-6-oxy-benzopyryliumbase (Formel X); somit wird hier die Äthoxygruppe eliminiert. Dieses Verhalten ist einer der Gründe, warum den Methyl- bzw. Äthyläthern der Carbinolbase die Formeln IX und X und nicht Strukturen im Sinne des Bildes VIII zuerteilt werden müssen; es würde auch Schwierigkeiten machen, eine ungezwungene Formulierung für das gelbe Chinon zu finden, die sich auf Formel VIII für die Carbinolätherbasen stützen könnte.

Das zweite Oxydationsprodukt, welches aus dem Methyläther der 2-Phenyl-3-methoxy-5,7-dimethyl-6-oxy-benzopyryliumbase (IX) erhalten worden ist, unterscheidet sich vom Ausgangsstoff durch den Mehrgehalt eines Sauerstoffatoms; es ist farblos, enthält noch beide Methoxylreste und ein aktives H-Atom. Allen Eigenschaften der Verbindung wird Formel XIII gerecht, die diejenige des 2,3-Dimethoxy-5,7-dimethyl-6-oxyflavanons ist. Man kann sich die Bildung dieses Oxydationsproduktes in folgender Weise vorstellen, wobei

allerdings das angenommene Zwischenprodukt nicht isoliert wurde und daher hypothetischer Natur ist:



Unter Zugrundelegung der Formel VIII für den Methyläther der 2-Phenyl-3-methoxy-5,7-dimethyl-6-oxy-benzopyryliumbase wäre dieses zweite, farblose Oxydationsprodukt $C_{19}H_{20}O_5$ schwer zu interpretieren. Das primäre Einwirkungsprodukt des Oxydationsmittels könnte dann nur ein Oxyd der Formel XIV sein; da die Oxydation in saurer Lösung erfolgt, müsste dieses Äthylenoxyderivat hydrolytisch aufgespalten werden; die hierbei gebildete Verbindung XV könnte möglicherweise über XVI in das 2-Benzoyl-cumaranderivat XVII übergehen. Gegen diese Formulierung des Oxydationsproduktes $C_{19}H_{20}O_5$ spricht neben der Unwahrscheinlichkeit eines solchen Reaktionsverlaufes der Umstand, dass sich die Substanz nicht in ein Oxim überführen lässt. 2-Benzoyl-cumaron bildet leicht ein Oxim¹⁾, während dies bei Flavanon und Flavanonderivaten nicht der Fall ist.

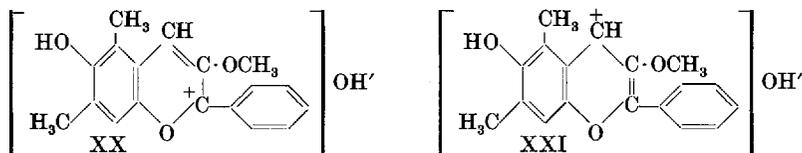


Nach Formulierung XIII handelt es sich bei dem farblosen Oxydationsprodukt $C_{19}H_{20}O_5$ des Methyläthers der 2-Phenyl-3-methoxy-5,7-dimethyl-6-oxy-benzopyryliumbase um ein cyclisches Ketonacetal der Flavanonreihe. Als Acetal war eine verhältnismässig leichte Verseifbarkeit zu erwarten. Die Verbindung wird tatsächlich schon beim Erhitzen mit 2-n. wässriger Salzsäure gespalten und geht hierbei in eine Substanz der Formel $C_{18}H_{16}O_4$ über, die nur noch eine Methoxylgruppe enthält; ausser der Verseifung der Methoxylgruppe ist noch eine Molekel H_2O ausgetreten, wie die Formel $C_{18}H_{16}O_4$ erkennen lässt. Bei der neuen Verbindung muss es sich daher um

¹⁾ E. Rap, G. 25 II, 288 (1895).

Der umgekehrte Vorgang, die Reduktion von Flavonen bzw. Flavonolen zu Pyryliumverbindungen ist besser bekannt¹⁾. Es ist unerwartet, dass sich auch die Oxydation der Pyryliumverbindungen zu Flavonen mit milden Oxydationsmitteln durchführen lässt. Wir dürfen nunmehr mit grösserer Berechtigung als bisher annehmen, dass auch bei der Pflanze die oxydative Umwandlung von Pyryliumfarbstoffen (Anthocyanen) in Flavonfarbstoffe möglich ist.

Darüber hinaus geht aus der vorliegenden Untersuchung hervor, dass von den beiden Formulierungen XX und XXI



für die 2-Phenyl-3-methoxy-5,7-dimethyl-6-oxy-benzopyryliumbase der ersteren der Vorzug zu geben ist, da sich die Carbinol-Methyl- und Äthyläther von dieser ableiten. Man darf annehmen, dass dies auch für viele andere Pyryliumbasen zutrifft.

Experimenteller Teil.

2-Phenyl-3-methoxy-5,7-dimethyl-6-oxy-benzopyryliumchlorid (Formel III).

In eine Lösung von 43 g 2,5-Dioxy-4,6-dimethylbenzaldehyd, 36 g ω -Methoxy-acetophenon und 180 cm³ wasserfreier Ameisensäure wurde während 2 Stunden unter Eiskühlung, nachher bei +20°, trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Hierauf krystallisierte beim Stehen der Mischung im Eisschrank innerhalb von 3 Tagen das 2-Phenyl-3-methoxy-5,7-dimethyl-6-oxy-benzopyryliumchlorid aus; aus der Mutterlauge lässt sich durch Ätherzusatz eine weitere Menge des Farbstoffs ausfällen. Durch Umkrystallisation aus verdünnter wässriger Salzsäure wurde er gereinigt. Ausbeute 80 g.

Nach mehrstündigem Trocknen der Verbindung im Hochvakuum bei 90° führte die Analyse zu folgenden Werten:

C ₁₈ H ₁₇ O ₃ Cl	Ber. C 68,23	H 5,41	OCH ₃ 9,80	Cl 11,20%
	Gef. „ 67,90	„ 5,44	„ 8,35	„ 10,71%

2-Phenyl-5,6-dimethyl-6-oxy-chromanon-3 (Formel V).

Durch Versuche in der Mikrohydrierungsapparatur, sowie durch Hydrierung im präparativen Masstab wurde festgestellt, dass 2-Phenyl-3-methoxy-5,7-dimethyl-6-oxy-benzopyryliumchlorid in Eisessig mit Platin als Katalysator 3 Mol Wasserstoff aufnimmt. Z. B. betrug die Wasserstoffaufnahme für 5,3 mg 1,12 cm³ H₂ (0°, 760 mm)

¹⁾ Willstätter, Sitzb. kgl. preuss. Akad. Wiss. 1914, 769. — P. Karrer, Yen und Reichstein, Helv. 13, 1308 (1930). — K. Kondo, Segawa, J. pharm. Soc. Japan 52, 47 (1932).

entsprechend 3,08 Mol für 1 Mol Farbstoff. Als Reduktionsprodukt wurde in diesem Fall ein zähflüssiger Sirup erhalten, der wenig Neigung zur Krystallisation besass und noch nicht näher untersucht ist.

Unterbricht man jedoch die Hydrierung nach der Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff, so gelingt es leicht, das 2-Phenyl-5,7-dimethyl-6-oxy-chromanon-3 als krystallisierte Verbindung zu fassen. Beispielsweise reduzierten wir 4,16 g des Farbstoffs in 150 cm³ Eisessig gelöst unter Zusatz von 150 mg Platinoxidkatalysator bis zur Aufnahme von 2 Mol H₂. Nach dem Abdestillieren des Eisessigs und Zusatz von Wasser fiel neben geringen Mengen sirupöser Anteile eine feste Substanz aus, die wir zur Reinigung im Vakuum sublimierten und hierauf aus Alkohol umkrystallisierten. Die farblosen Nadeln schmelzen bei 141°. Nach dem Ergebnis der Analyse und entsprechend den übrigen Eigenschaften handelt es sich um das 2-Phenyl-5,7-dimethyl-6-oxy-chromanon-3.

C ₁₇ H ₁₆ O ₃	Ber. C 76,08	H 6,02%
	Gef. „ 76,26	„ 6,16%

Die Verbindung ist methoxyl-frei.

Zum Nachweis der Ketogruppe wurde das Oxim hergestellt: in die Lösung von Hydroxylamin in wenig Alkohol, bereitet aus 57 mg Hydroxylaminhydrochlorid und 92 mg Natriumacetat und Abfiltrieren des ausgeschiedenen Kochsalzes, gaben wir 108 mg 2-Phenyl-5,7-dimethyl-6-oxy-chromanon-3 und erwärmten 30 Minuten zum Sieden. Nach dem Abdestillieren des Alkohols blieb das Oxim zurück, das nach dem Waschen mit Wasser und zweimaligem Umkrystallisieren aus Alkohol den Smp. 216° besass.

C ₁₇ H ₁₇ O ₃ N	Ber. C 72,02	H 6,05	N 4,95%
	Gef. „ 72,33	„ 6,18	„ 5,02%

Methyläther und Äthyläther der 2-Phenyl-3-methoxy-5,7-dimethyl-6-oxy-benzopyryliumbase (Formel IX und X).

Zu der dunkelroten Lösung von 3,8 g 2-Phenyl-3-methoxy-5,7-dimethyl-6-oxy-benzopyryliumchlorid in 60 cm³ Methanol gibt man eine Lösung von 1,6 kryst. Natriumacetat in wenig Wasser. Dabei entfärbt sich die Lösung und es fällt ein fast farbloser Niederschlag aus. Dieser schmilzt nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Methanol bei 179° (im evakuierten Röhrchen). Die alkoholische Lösung der Verbindung wird bei Zusatz von Salzsäure tief rot. Alkoholische Silbernitratlösung wird von ihr in der Hitze reduziert.

Es handelt sich um den Methyläther der 2-Phenyl-3-methoxy-5,7-dimethyl-6-oxy-benzopyryliumbase.

C ₁₉ H ₂₀ O ₄	Ber. C 73,03	H 6,46	2 OCH ₃ 19,87%
	Gef. „ 73,26	„ 6,29	„ 18,36%

In ganz analoger Weise erhält man aus 2-Phenyl-3-methoxy-5,7-dimethyl-6-oxy-benzopyryliumchlorid in äthylalkoholischer Lösung den Äthyläther. Smp. 163—164^o, im evakuierten Röhrchen bei 172^o. Mischschmelzpunkt mit dem vorbeschriebenen Methyläther 164—165^o (im evakuierten Röhrchen).

C ₂₀ H ₂₂ O ₄	Ber. C	73,57	H	6,80	1 OCH ₃	9,50	1 OC ₂ H ₅	13,79%
	Gef. „	73,35	„	7,04	„	9,19	„	13,34%

Oxydation des Methyläthers der 2-Phenyl-3-methoxy-5,7-dimethyl-6-oxy-benzopyryliumbase zum Chinon XI und zum 2,3-Dimethoxy-5,7-dimethyl-6-oxyflavanon (Formel XIII).

Die beiden genannten Oxydationsprodukte scheinen bei Verwendung von Eisen(III)-chlorid als Oxydationsmittel stets nebeneinander zu entstehen; ihr Mengenverhältnis wird aber durch kleine Abweichungen in der Arbeitsweise wesentlich beeinflusst. Aus mehreren Oxydationsversuchen führen wir folgende Beispiele an:

1. 1 g des Äthyläthers der 2-Phenyl-3-methoxy-5,7-dimethyl-6-oxy-benzopyryliumbase wurde in 50 cm³ Alkohol tropfenweise mit 25 cm³ einer 5-proz. Eisen(III)-chloridlösung in 90-proz. Alkohol versetzt. Durch Kaliumjodid-Stärkepapier liess sich dann ein kleiner Überschuss an Eisen(III)-ionen nachweisen. Die dunkelbraune Lösung wurde 10 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt, hierauf mit 200 cm³ Wasser verdünnt, wobei sich ein Öl ausschied. Dieses haben wir mit Äther ausgezogen, den Ätherextrakt gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Aus dem öligen Rückstand krystallisierte nach einiger Zeit das Chinon XI, das man nach dem Umkrystallisieren aus Äther in gelbroten Krystallen vom Smp. 116^o erhielt.

Das Chinon löst sich in Alkohol mit gelber Farbe; sein Absorptionsspektrum ist demjenigen des Tocopherol-chinons sehr ähnlich (vgl. Fig. 1). Die alkoholische Lösung wird durch Natriumdithionit Na₂S₂O₄ augenblicklich entfärbt.

C ₁₈ H ₁₆ O ₄	Ber. C	72,97	H	5,45	1 OCH ₃	10,48%
	Gef. „	72,97	„	5,89	„	10,42%

2. 11 g des Methyläthers der 2-Phenyl-3-methoxy-5,7-dimethyl-6-oxy-benzopyryliumbase, in 350 cm³ Methanol gelöst, wurden durch Zusatz einer Lösung von 80 g Eisen(III)-chloridhexahydrat in 450 cm³ Methanol oxydiert. Nach der Zugabe des Oxydationsmittels engte man die Flüssigkeit im Vakuum bis auf 150 cm³ ein, setzte hierauf 200 cm³ Äther hinzu und wusch die dunkelbraune Lösung 10 mal mit Wasser aus. Nach dem Trocknen und Einengen des ätherischen Auszuges auf 20 cm³ krystallisierte das 2,3-Dimethoxy-5,7-dimethyl-6-oxyflavanon (Formel XIII) in farblosen Nadeln aus. Ausbeute

2,7 g. Schmelzpunkt nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Äther 141°. Die Verbindung reduziert alkoholische Silbernitratlösung in der Hitze, jedoch langsam.

$C_{19}H_{20}O_5$	Ber. C 69,50	H 6,14	2 OCH ₃ 18,95	1 aktiv. H 0,30%
	Gef. „ 69,37	„ 6,25	„ 18,16	„ „ 0,26%

Aus der ätherischen Mutterlauge, aus der das Flavanonderivat auskrystallisiert war, liess sich durch weiteres Einengen das gelbe Chinon XI nicht isolieren. Wurde aber der dunkelbraune Rückstand in Methanol gelöst und mit wässriger Natriumdithionitlösung versetzt, so konnte aus der gelb gewordenen Flüssigkeit durch Äther eine farblose, krystallisierte Verbindung extrahiert werden, die noch nicht näher untersucht ist.

3. 11 g des Methyläthers der 2-Phenyl-3-methoxy-5,7-dimethyl-6-oxy-benzopyryliumbase in 400 cm³ Methanol wurden bei 50—55° durch tropfenweise Zugabe von 240 cm³ 5-proz. methanolischer Eisen(III)-chloridlösung oxydiert. Statt wie im Oxydationsversuch 1 Wasser zuzufügen, engte man die Flüssigkeit im Vakuum auf die Hälfte ein, wobei glitzernde Krystalle ausfielen. Diese wurden abgenutscht und mit Eiswasser gewaschen. Sie bestehen aus einem Eisen(III)-chlorid-Doppelsalz, wahrscheinlich demjenigen des zurückgebildeten 2-Phenyl-3-methoxy-5,7-dimethyl-6-oxy-benzopyrylium-chlorids.

Beim weiteren Einengen der Lösung, aus der sich das Eisen(III)-chloriddoppelsalz ausgeschieden hatte, bildete sich eine kleine Menge farbloser Krystalle, die unverändertes Ausgangsmaterial darstellten (Methyläther der 2-Phenyl-3-methoxy-5,7-dimethyl-6-oxy-benzopyryliumbase). Nach dem Abfiltrieren dieser Verbindung wurde das Filtrat mit Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Aus dem ätherischen Auszug krystallisierte beim Einengen zuerst farbloses 2,3-Dimethoxy-5,7-dimethyl-6-oxyflavanon (Formel XIII), hierauf, nach stärkerer Konzentration der Lösung, das gelbe Chinon XI.

Dieser Versuch zeigt, dass der Oxydationsvorgang ziemlich komplex verläuft.

5,7-Dimethyl-6-oxy-flavonol-3-methyläther (Formel XVIII).

500 mg 2,3-Dimethoxy-5,7-dimethyl-6-oxyflavanon wurden in 15 cm³ Methanol und 10 cm³ Wasser gelöst, dazu 5 cm³ 36-proz. Salzsäure gefügt und das Reaktionsgemisch 3 Stunden am Rückflusskühler gekocht. Nach dem Abkühlen krystallisierten feine Nadeln, des 5,7-Dimethyl-6-oxy-flavonol-3-methyläthers, die nach dem Umkrystallisieren aus Methanol nach vorgängigem Sintern bei 117° schmelzen. Durch Einengen des Filtrates wurde eine weitere Menge der Verbindung erhalten.

Diese reduziert beim Kochen ammoniakalische Silbernitratlösung. Sie lässt sich mit Hydroxylamin nicht in ein Oxim überführen.

$C_{18}H_{16}O_4$	Ber. C 72,97	H 5,45	1 OCH ₃ 10,48	1 aktiv. H 0,34%
	Gef. „ 73,09	„ 5,62	„ 10,74	„ „ 0,42%

Chemisches Institut der Universität Zürich.

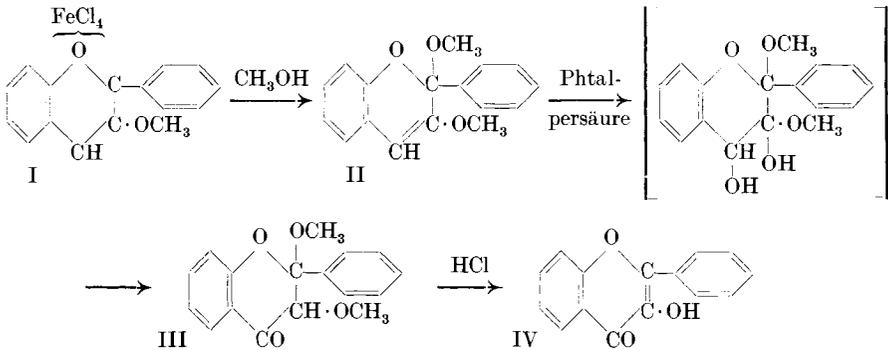
120. Die Oxydation von Benzopyryliumsalzen zu Flavonolen

von P. Karrer und W. Fatzer.

(23. VII. 42.)

In der vorstehenden Abhandlung haben wir die Überführung eines Benzopyryliumsalzes in ein Flavonol beschrieben. Wir versuchten, diesen Übergang aus der Benzopyryliumreihe in die Flavonolgruppe an einem weiteren Beispiel zu verwirklichen und eine allgemein anwendbare Arbeitsmethode auszuarbeiten.

Zu diesem Zweck haben wir das 2-Phenyl-3-methoxy-benzopyryliumchlorid¹⁾ (Formel I) in den Methyläther der zugehörigen Carbinolbase (II) übergeführt. Dieser Übergang erfolgt mit bemerkenswerter Leichtigkeit schon beim Auflösen des 2-Phenyl-3-methoxy-benzopyryliumchlorid-Eisen(III)-chlorid-Doppelsalzes in Methanol. Der gut kristallisierte, farblose Methyläther II liess sich mit Eisen(III)-chlorid nicht oxydieren, leicht dagegen mit Phtalpersäure in ätherischer Lösung. Hierbei bildete sich das 2,3-Dimethoxy-flavanon (Formel III). Bei der Hydrolyse dieser Verbindung mit 7-proz. wässrig-methanolischer Salzsäure erfolgte glatte Hydrolyse zum bekannten Flavonol²⁾ (IV), das die in der Literatur beschriebenen Eigenschaften besass.



¹⁾ Pratt, Robinson, Soc. 123, 745 (1923).

²⁾ v. Kostanecki, Szabrański, B. 37, 2820 (1904).