

Über eine Umlagerung in der Flavonreihe

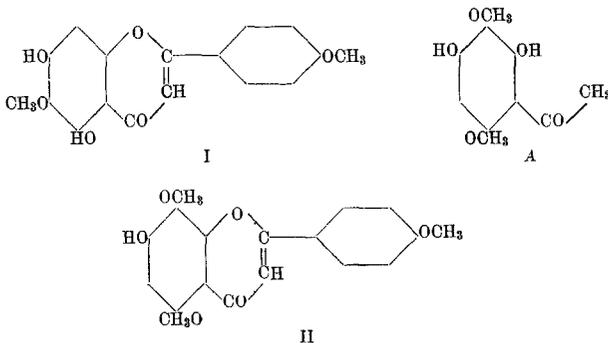
Von

FRITZ WESSELY und FERDINAND KALLAB

Aus dem II. Chemischen Universitäts-Laboratorium in Wien

(Vorgelegt in der Sitzung am 21. Jänner 1932)

In einer früheren Arbeit¹ wurde über die Synthese des Skutellareins (5,6,7,4'-Tetraflavon) berichtet, das in einer bei ähnlichen Synthesen bisher noch nicht beobachteten Reaktionsweise aus dem 2,4-Dioxy-3,6-Dimethoxyazetophenon (*A*) durch Kondensation mit Kaliumanisat und Anissäureanhydrid als 6,4'-Dimethyläther (I) erhalten wurde. Eigentlich war aus den genannten Ausgangsmaterialien bei normalem Verlauf der Synthese das 7-Oxy-5,8,4'-Trimethoxyflavon (II) zu erwarten, das aber nur in einem einzigen von acht Versuchen erhalten wurde, obwohl wir bestrebt waren, die Reaktionsbedingungen des einen gelungenen Versuches auch bei zahlreichen anderen einzuhalten.

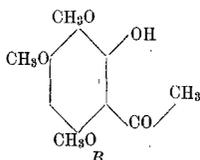


Dieser letztgenannte einmal erhaltene Trimethyläther II zeigte auch bei der Verseifung mit HJ ($D = 1.7$) ein eigentümliches Verhalten, da die Azetylierung des dabei erhaltenen Flavons ein mit dem natürlichen Skutellareintetraazetat identisches Produkt ergab. Es wurde dieser Versuch damals mit der nötigen Reserve mitgeteilt, da er nur einmal und mit wenig Material durchgeführt worden war, und wir waren bestrebt, das genannte Ergebnis durch weitere Versuche zu stützen.

¹ F. WESSELY und G. H. MOSER, Monatsh. Chem. 56, 1930, S. 97, bzw. Sitzb. Ak. Wiss. (II b) 139, 1930, S. 367.

Zunächst versuchten wir neuerlich die Gewinnung von II aus dem Keton *A*, Anissäureanhydrid und Alkalianisat. Wie schon oben erwähnt, wäre ja II dabei als normales Reaktionsprodukt zu erwarten. Wir haben keinen Erfolg gehabt. Es wurde diesmal mit Natriumanisat gearbeitet, besonders in Hinblick auf eine uns zur Kenntnis gekommene Arbeit von FURUKAWA². Letztgenannter Autor erhielt aus dem Keton *A* mit Natriumanisat und Anissäureanhydrid zwei Verbindungen, von welchen die eine mit dem F. P. 279—280° als 7-Oxy-5, 8, 4'-Trimethoxyflavon bezeichnet wird. Daneben erhielt er noch eine zweite Verbindung vom F. P. 255—256°, über die nur angegeben wird, daß sie ebenso wie der vorhin genannte Trimethyläther vom F. P. 279—280° bei der Verseifung mit HJ ein noch nicht bei 330° schmelzendes Flavon liefert, aus dem bei der Azetylierung ein Tetraazetat vom F. P. 245—246° erhalten wird. Dieses Tetraazetat ist wohl, was FURUKAWA allerdings zu bezweifeln scheint, mit dem natürlichen Skutellareintetraazetat identisch, und wir halten es für das Wahrscheinlichste, daß der Trimethyläther vom F. P. 279—280° eine dimorphe Form des von uns beschriebenen Äthers vom F. P. 258° darstellt³. Diesen hatte ja auch FURUKAWA allem Anschein nach in seiner Substanz vom F. P. 255—256° in Händen.

Nach allem diesen schien schon die Arbeit von FURUKAWA eine Stütze der von uns beobachteten Umlagerung zu bedeuten, doch haben wir schon lange vor Kenntnisnahme der genannten Arbeit auf andere Art unsere Versuchsergebnisse gestützt.



Zur Gewinnung von Derivaten von II gingen wir vom Keton *B* aus, das wir aus 1, 2, 3, 5-Tetramethoxybenzol nach FRIEDEL-CRAFFTS erhielten. Durch Kondensation dieses Ketons mit Anissäureanhydrid und Kalium- oder Natriumanisat wurde in allerdings mäßiger Ausbeute ein Tetramethyläther vom F. P. 208° erhalten, der mit dem früher beschriebenen Tetramethyläther,

² FURUKAWA u. H. TAMAKI, Chem. Centr. 1931 (II), S. 2161.

³ Hier sei auch erwähnt, daß das 5, 7-Dioxy-6, 4'-Dimethoxyflavon dimorph ist. Das aus Alkohol umgelöste, bei 218° schmelzende Produkt erstarrt zu bei 204° schmelzenden Kristallen und auch die Sublimation der bei 218° schmelzenden Verbindung führt zu dem Produkt vom F. P. 206°.

der aus II mit Diazomethan dargestellt worden war, Identität zeigte. Es lag also das 5, 7, 8, 4'-Tetramethoxyflavon vor, das ja. als normales Reaktionsprodukt zu erwarten war. Während unserer Versuche erschien eine Arbeit von SHIZUO HATTORI⁴, der auf dem gleichen Weg zu dem nämlichen Derivat kommt. In seiner Arbeit erwähnt HATTORI auch unseren Befund über die Umlagerung des dem Trimethyläther (II) zugrunde liegenden Atomgerüsts in Skutellarein, die von uns mit einer verschiedenen Stabilität der den Verbindungen I und II entsprechenden Flavone begründet wurde. Er hält diese Ansicht noch nicht für genügend begründet, weil er aus dem 5, 7, 8, 4'-Tetramethoxyflavon und dem 5, 7, 8-Trimethoxyflavon durch Verseifung mit HJ immer die diesen Äthern zugrunde liegenden Flavone erhielt. Diesen Versuchen stehen nun drei neue von uns durchgeführte Verseifungen des 5, 7, 8, 4'-Tetramethoxyflavons entgegen. Bei zwei Versuchen haben wir mit HJ auf freier Flamme, bei einem dritten im Ölbad auf 140° erhitzt. Es haben sich bei keinem dieser drei Fälle Anzeichen dafür ergeben, daß nennenswerte Mengen von 5, 7, 8, 4'-Tetraoxyflavon in dem rohen Verseifungsprodukt enthalten waren, da diese bei der von HATTORI für das genannte Flavon angegebenen Schmelztemperatur keine Spur einer Veränderung zeigten. Ebenso gewannen wir durch Azetylierung und Methylierung nie andere als die dem Skutellarein entsprechenden Verbindungen.

Wir veröffentlichen, besonders im Hinblick auf HATTORI'S Arbeit, schon jetzt unsere bisherigen Versuche und wollen in Gang befindliche umfangreichere Untersuchungen, die auf die Ursache der verschiedenen Befunde eingehen sollen, erst später publizieren.

Versuche.

Synthese des 2-Oxy-3,4,6-Trimethoxyazetophenons.

Als Ausgangsprodukt diente 1,2,3,5-Tetramethoxybenzol (K. P. 148° bei 12 mm Hg), das aus Pyrogalloltrimethyläther über 2,6-Dimethoxy-1,4-benzochinon und 2,6-Dimethoxy-1,4-dioxybenzol dargestellt wurde.

7.5 g 1,2,3,5-Tetramethoxybenzol und 20 g AlCl₃ wurden fein verrieben und zu diesem Gemisch 18 g Azetylchlorid zutrop-

⁴ S. HATTORI, Acta Phytochimica 5, 1931, S. 219.

fen gelassen. Nach einer Stunde läßt die HCl-Entwicklung nach und man erwärmt zur vollständigen Beendigung der Reaktion im Wasserbad auf 70°. Hierauf trägt man die harzige Masse in Eis ein. Die saure Lösung wird nun ausgeäthert und diese Lösung mit 5% NaOH mehrmals durchgeschüttelt. Durch Einleiten von CO₂ in diese Alkalilösung kann man als erste Fraktion eine Substanz isolieren, die nach mehrmaligem Ausfällen aus Alkalilösung durch CO₂ den F. P. 109—111° zeigt. Sie zeigt sich auch nach den Analyseergebnissen mit dem Keton *B* identisch, welches zuerst von BARGELLINI⁵ erhalten, jedoch in seiner Konstitution erst von S. HATTORI⁶ aufgeklärt wurde.

Ausbeute 3·8 g, F. P. 109—111°.

1·837 mg Substanz gaben 5·705 mg AgJ.

$C_{11}H_{14}O_5 = C_8H_4O(OH)(OCH_3)_3$. Ber.: OCH₃ 41·18%.

Gef.: OCH₃ 41·03%.

Die neben diesem Keton erhaltene zweite Fraktion (CO₂) konnten wir nach BARGELLINI⁵ durch Behandeln der heißen Benzollösung mit Ligroin reinigen. Sie scheint mit einem Dimethyläther des Tetraoxyazetophenons identisch zu sein, mit dessen Konstitution wir uns nicht weiter beschäftigt haben.

Ausbeute 0·5 g, F. P. 160—162°.

1·949 mg Substanz gaben 4·335 mg AgJ.

$C_{10}H_{12}O_4 = C_8H_4(OH)_2(OCH_3)_2$. Ber.: OCH 29·25%.

Gef.: OCH 29·39%.

Kondensation zum 5, 7, 8, 4'-Tetramethoxyflavon.

Das zur Kondensation verwendete Alkalianisat stellten wir durch Eintragen von Anissäure in äquivalente Mengen 1 *n*-Lauge dar. Wir überzeugten uns von der Reinheit durch Alkalibestimmungen.

Natriumanisat.

0·0919 g Substanz gaben 0·0367 g Na₂SO₄.

Für C₈H₇O₃Na. Ber.: Na 13·22%.

Gef.: Na 12·93%.

Kaliumanisat.

0·0972 g Substanz gaben

Ber.: K 20·57%.

Gef.: K 20·50%.

⁵ G. BARGELLINI u. L. BINI, Gazz. chim. Ital. 41, 1911, S. 8.

⁶ S. HATTORI, acta Phytochimica 5, 1931, S. 219.

1 g 2-Oxy-3, 4, 6-trimethoxyazetophenon, 1 g Anissäureanhydrid (F. P. 97—99°, dargestellt nach der Thionylchlorid-Pyridinmethode) und 1·2 g Kalium- oder Natriumanisat werden gut vermischt und sechs Stunden auf 180—185° erhitzt. Die Schmelze wird in Alkohol gelöst, mit 10 cm³ einer 20%igen KOH versetzt und 30 Minuten am Wasserbade gekocht. Der Alkohol wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand mit Wasser versetzt. Der dabei ausfallende feine Niederschlag wird durch mehrmaliges Umlösen aus Alkohol, zuletzt unter Tierkohlezusatz, gereinigt.

Ausbeute 0·1 g, F. P. 206—207°.

Der Mischschmelzpunkt mit der Substanz, die aus I durch Methylierung mit Diazomethan erhalten wurde, zeigte keine Depression.

2·112 mg Substanz gaben 5·837 mg AgJ, Misch-F. P. 206°—208°.

$C_{19}H_{18}O_6 = C_{15}H_6O_2(OCH_3)_4$. Ber.: OCH₃ 36·26%.

Gef.: OCH₃ 36·40%.

Aus dem alkalischen Filtrat konnten wir durch Fällung mit CO₂ unser Ausgangsprodukt (2-Oxy-3, 4, 6-trimethoxyazetophenon) zurückgewinnen.

Verseifung des 5, 7, 8, 4'-Tetramethoxyflavons.

0·095 g Tetramethoxyflavon wurden durch einstündiges Erhitzen am Drahtnetz (einmal auch im Ölbad bei 140°) mit 3·5 cm³ HJ (*D* = 1·7) verseift. Nach dem Erkalten behandelt man mit Wasser und mit H₂SO₃. Durch Kristallisation aus Isoamylalkohol kann das Rohprodukt leicht gereinigt werden.

Ausbeute 0·080 g, F. P. (im Berlblock) über 330°.

Methylierung des erhaltenen Flavons.

Obige Menge (Rohprodukt) wurde in Azeton gelöst und am Wasserbad in fünf Portionen zu je 1 cm³ Dimethylsulfat und 8·5 cm³ 10%igem NaOH methyliert. Nachher wurde die Lösung im Vakuum verdampft und der Rückstand mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen mit Glaubersalz wird das Chloroform verdampft und der Rückstand bei (0·003 mm Hg) 160—170° sublimiert. Das übergelassene, kristallinisch erstarrende Öl wird in Alkohol gelöst, der Alkohol verdampft und der Rückstand aus Äther umgelöst.

Ausbeute 0·040 g, F. P. 142°.

Der Mischschmelzpunkt mit dem Tetramethyläther des natürlichen Skutellareins zeigte keine Depression.

Die Schmelze der Substanz vom F. P. 142° zeigte, wie in der ersten Arbeit erwähnt, beim Wiedererstarren und neuerlichem Schmelzen den F. P. 161°.

3·269 mg Substanz gaben 8·519 mg AgJ.

$C_{19}H_{18}O_6 = C_{15}H_6O_2(OCH_3)_4$. Ber.: OCH_3 36·26%.
Gef.: OCH_3 34·43%.

Azetylierung des erhaltenen Flavons.

Durch Azetylierung mit Essigsäureanhydrid und Pyridin oder Essigsäureanhydrid und Natriumazetat wurde das rohe Flavon in seine Tetraazetylverbindung übergeführt. Das erhaltene Rohprodukt wird aus Essigester umgelöst.

Ausbeute quantitativ, F. P. 238°.

Der Mischschmelzpunkt mit dem natürlichen Skutellareintetraazetat zeigte keine Depression.

Der F. P. des Tetraazetates ist, da er nicht ohne Zersetzung verläuft, vom Tempo des Erhitzens abhängig.

Kondensation des 2,4-Dioxy-3,6-dimethoxyazetophenons.

0·72 g 2,4-Dioxy-3,6-dimethoxyazetophenon wurden mit 2·5 g Natriumanisat und 11·5 g Anissäureanhydrid eine Stunde auf 180—185° erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt ebenso wie bei der Kondensation zum 5,7,8,4'-Tetramethoxyflavon. (Man verwendet zur Verseifung des Anissäureanhydrides die 1½fache theoretische Menge.)

Ausbeute 0·14 g, F. P. (nach einmaligem Umlösen aus Alkohol) 215°.

Der Mischschmelzpunkt mit dem in der ersten Arbeit beschriebenen 5,7-Dioxy-6,4'-dimethoxyflavon zeigte keine Depression.