

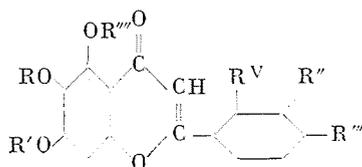
# SYNTHESE NATÜRLICHER FLAVONE MIT HYDROXYL- BZW. METHOXYGRUPPEN IN STELLUNG 5, 6 BZW. 7

Von

Á. MAJOR

Institut für Organische Chemie, Technische Universität, Budapest  
(Eingegangen am 20. Dezember 1962)

Bisher konnten aus den verschiedenen Pflanzen insgesamt acht Flavone isoliert werden, die in den Stellungen 5, 6 und 7 Hydroxyl- bzw. Methoxy-Gruppen enthalten, u. zw. namentlich das Baicalein (Ia)<sup>1</sup>, Scutellarein (Ib)<sup>2, 3</sup>, Oroxylin-A (Ic)<sup>4, 5</sup>, Pectolarigenin (Id)<sup>6</sup>, Pedalitin (Ie)<sup>7</sup>, 5,6,7,3',4'-Pentamethoxyflavon (If)<sup>8</sup>, Zapotin (Ig)<sup>9</sup> und Zapotinin (Ih)<sup>9</sup>.



I

Ia	R = H,	R' = H,	R'' = H,	R''' = H,	R''' = H,	R <sup>V</sup> = H,
Ib	R = H,	R' = H,	R'' = H,	R''' = OH,	R''' = H,	R <sup>V</sup> = H,
Ic	R = CH <sub>3</sub> ,	R' = H,	R'' = H,	R''' = H,	R''' = H,	R <sup>V</sup> = H,
Id	R = CH <sub>3</sub> ,	R' = H,	R'' = H,	R''' = OCH <sub>3</sub> ,	R''' = H,	R <sup>V</sup> = H,
Ie	R = CH <sub>3</sub> ,	R' = H,	R'' = OH,	R''' = OH,	R''' = H,	R <sup>V</sup> = H,
If	R = CH <sub>3</sub> ,	R' = CH <sub>3</sub> ,	R'' = OCH <sub>3</sub> ,	R''' = OCH <sub>3</sub> ,	R''' = CH <sub>3</sub> ,	R <sup>V</sup> = H,
Ig	R = CH <sub>3</sub> ,	R' = CH <sub>3</sub> ,	R'' = H,	R''' = H,	R''' = CH <sub>3</sub> ,	R <sup>V</sup> = OCH <sub>3</sub> ,
Ih	R = CH <sub>3</sub> ,	R' = CH <sub>3</sub> ,	R'' = H,	R''' = H,	R''' = H,	R <sup>V</sup> = OCH <sub>3</sub> ,

Das Baicalein stellten SASTRI und SESHADRI [1] aus 5,7,8-Trimethoxyflavon her. Mit Jodwasserstoffsäure (1,7) gekocht, lieferte dieses Baicalein.

WESSELY und MOSER [2] erhielten das Scutellarein aus 2,4-Dihydroxy-3,6-dimethoxyacetophenon, welches in Gegenwart von Natriumanisat mit Anissäureanhydrid 5,7-Dihydroxy-6,4'-dimethoxyflavon lieferte. Aus diesem letzteren konnte durch Demethylierung das Scutellarein dargestellt werden.

ZEMPLÉN, FARKAS und RAKUSA [3] gelangten durch Bromierung des 6,4'-Diacetyl-5,7-dimethyl-isokartamidins (6,4'-Diacetoxy-5,7-dimethoxyflavanon) und durch alkalische Behandlung des erhaltenen 3-Brom-6,4'-diacetoxy-5,7-dimethoxyflavanons zum 6,4'-Dihydroxy-5,7-dimethoxyflavon welches nach Demethylierung das Scutellarein lieferte. Das 6,4'-Diacetyl-5,7-dimethyl-isokartamidin stellten sie aus 2,5-Dihydroxy-4,6-dimethoxy-

acetophenon her [10]. Dieses wurde mit p-Oxybenzaldehyd kondensiert, worauf durch Acetylierung der erhaltenen Verbindung das 6,4'-Diacetyl-5,7-dimethylisokartamidin hergestellt wurde.

Das Oroxylin-A erhielten MURTI und SESHADRI [4] aus 2,5-Dihydroxy-4-benzyloxy-6-methoxy-acetophenon, welches sie mit Benzoesäureanhydrid in Gegenwart von Natriumbenzoat in das 5,6-Dimethoxy-7-benzyloxy-flavon überführten, dessen Debenzylierung das Oroxylin-A lieferte. Der Nachteil dieses Verfahrens besteht darin, daß das als Ausgangsverbindung dienende 2,5-Dihydroxy-4-benzyloxy-6-methoxy-acetophenon nur mit einigen Schwierigkeiten hergestellt werden kann. SARIN und SESHADRI [5] gelangten über die Benzylierung des Baicaleins (5,6,7-Trihydroxyflavon), partielle Methylierung des erhaltenen 7-Benzyloxy-5, 6-dihydroxyflavons und Debenzylierung des so gewonnenen 5-Hydroxy-6-methoxy-7-benzyloxyflavons zum Oroxylin-A. Diese Methode läßt sich jedoch infolge des Substituenten in Stellung 2 des Chromon-Ringes nicht verallgemeinern.

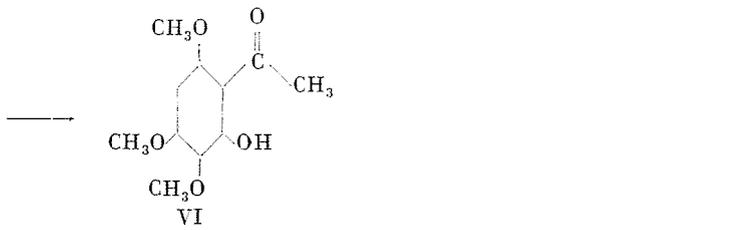
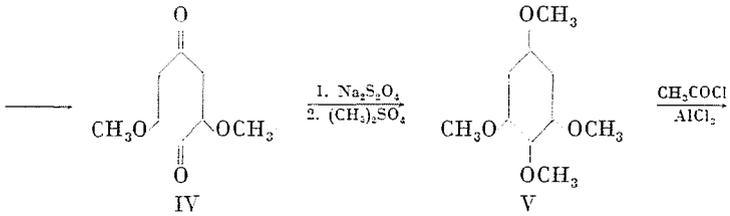
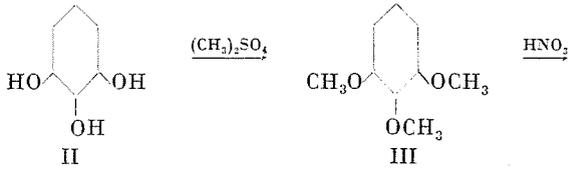
Das Pectolarigenin konnten ZEMPLÉN und FARKAS [6] aus 2,4-Dihydroxy-3,6-dimethoxyacetophenon in Gegenwart von Natriumanisat mit Anisäureanhydrid erhalten.

Synthesen des Pedalitins, 5,6,7,3',4',-Pentamethoxyflavons, Zapotins und Zapotinins sind in der Literatur bisher nicht beschrieben worden.

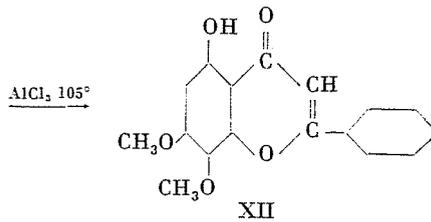
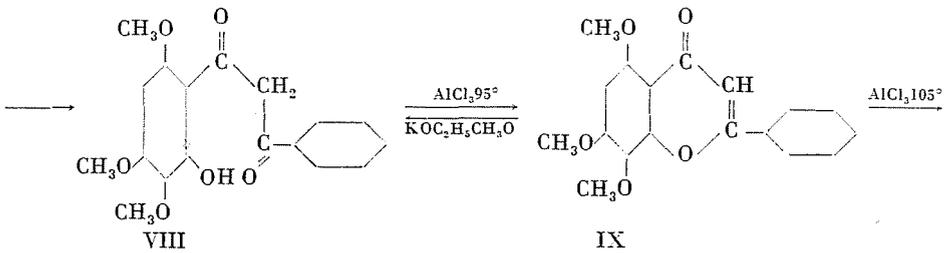
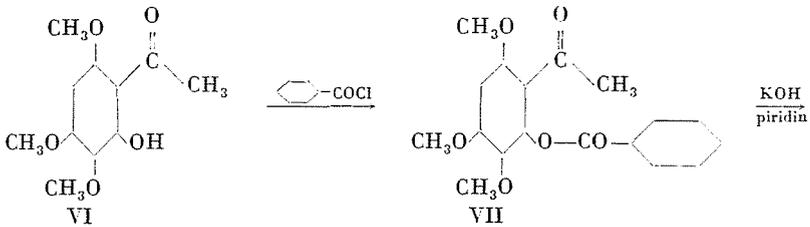
Unsere Arbeiten setzten sich die Entwicklung einer zur Darstellung sämtlicher 5,6,7-substituierter Flavone allgemein anwendbaren Methode zum Ziel. Unter den in der Literatur beschriebenen Verfahren schien die Darstellung aus dem 5,7,8-Trimethoxyflavon mit Jodwasserstoff das einfachste zu sein, zumal hier die Ausgangsverbindung einfach zugänglich ist. Die Jodwasserstoffsäure aber spaltet sämtliche Methylgruppen ab, das Verfahren eignet sich daher zur Darstellung von Flavonen, welche Methoxygruppen enthalten, nicht. Durch Kochen der 5,7,8-substituierten Verbindungen mit Kaliumäthylat gelang es jedoch bei den Isoflavonen die entsprechenden 5,6,7-substituierten Verbindungen herzustellen [11]. Da die Methoxygruppen beim Kochen mit Kaliumäthylat nicht angegriffen werden, schien diese Methode auch zur Darstellung der in den Stellungen 5,6 und 7 substituierten Flavone geeignet zu sein, weshalb wir versuchten, das Verfahren zur Darstellung des 7-Methyl-oroxylin-A als Modellverbindung anzuwenden.

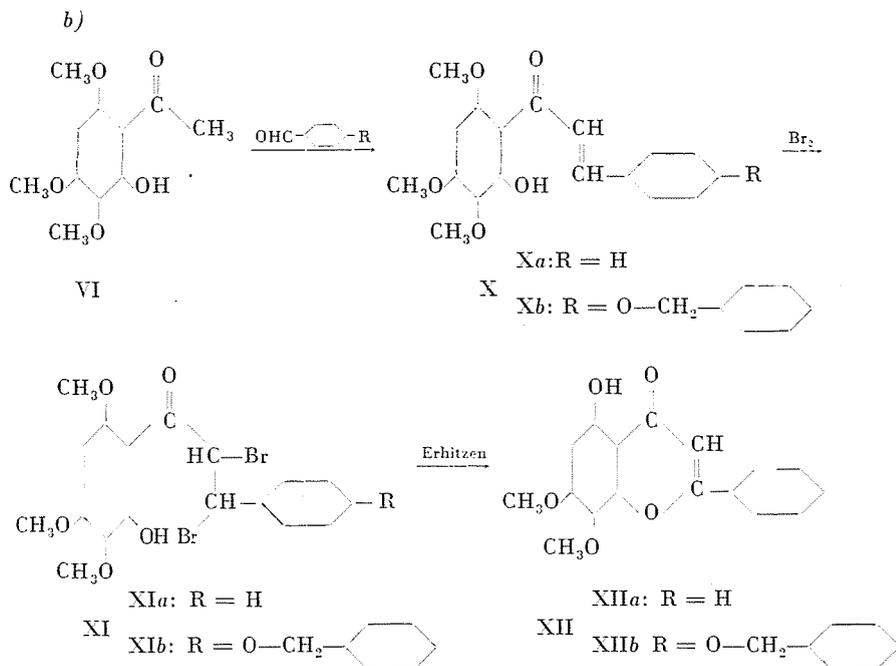
### Darstellung von 7-Methyl-oroxylin-A [12]

Zur Darstellung des 7-Methyl-oroxylin-A mußte zuerst das in der 5,7,8-Stellung substituierte entsprechende Flavon, namentlich das 7-Methyl-wogonin (5-Hydroxy-7,8-dimethoxyflavon) gewonnen werden. Die Darstellung dieser Verbindung erfolgte nach folgendem Reaktionsschema:



a)





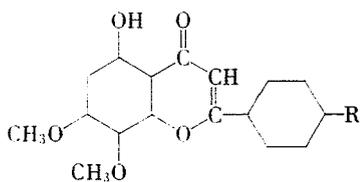
Die Ausgangsverbindung war Pyrogallol (II); dieses wurde mit Dimethylsulfat zu Pyrogalloltrimethyläther (III) methyliert und letzteres mit Salpetersäure in alkoholischer Lösung zu 2,6-Dimethoxychinon (IV) oxydiert. IV lieferte nach Reduktion mit Natriumdithionit in alkalischem Medium und nachfolgender Methylierung des erhaltenen Stoffes mit Dimethylsulfat nach der Methode von CHAPMAN, PERKIN und ROBINSON [13] das 1,2,3,5-Tetramethoxybenzol (V). Mit der Friedel-Crafts Reaktion konnte aus V das 2-Hydroxy-3,4,6-trimethoxyacetophenon (VI) nach A. OLIVERIO und E. LUGLI [14] dargestellt werden. VI läßt sich auf zwei verschiedenen Wegen in 7-Methyl-wogonin überführen:

a) Das VI wurde nach der Vorschrift von SASTRI und SESHADRI [15] zu 2-Benzoyloxy-3,4,6-trimethoxyacetophenon (VII) benzyliert. Aus VII stellten wir mit der von WHEELER [16] für das 2-Benzoyloxy-acetophenon beschriebenen Reaktion durch Erwärmen mit heiß pulverisiertem Kaliumhydroxyd in abs. Pyridin das 2-Hydroxy-3,4,6-trimethoxy-dibenzoylmethan (VIII) her. VIII lieferte mit 0,95 Mol AlCl<sub>3</sub> in Nitrobenzol nach 1 Stunde anhaltendem Erwärmen auf 95° das 5,7,8-Trimethoxyflavon (IX) [13], aus welchem mit 0,95 Mol AlCl<sub>3</sub> nach neuerlichem 1 Stunde anhaltenden Erwärmen auf 105° das 7-Methyl-wogonin (XIIa) [17] entstand.

b) Der zweite Weg vom 2-Hydroxy-3,4,6-Trimethoxyacetophenon zum 7-Methyl-wogonin war folgender: VI wurde in alkalischem Medium mit Ben-

zaldehyd nach der von VENKATARAMAN, DAVE und TELONG für andere Verbindungen beschriebenen Methode [18] zu 2'-Hydroxy-3',4',6'-Trimethoxy-chalkon (Xa) kondensiert und dieses nach CHANG, CHEN und CHEN zu 2'-Hydroxy-3',4',6'-trimethoxy- $\alpha,\beta$ -dibromchalkon (XIa) bromiert. Beim Erwärmen verliert diese Verbindung unter Ringschluß zwei Moleküle Bromwasserstoff, welches die zur Carbonylgruppe in o-Stellung stehende Methoxygruppe demethyliert, wodurch 7-Methyl-wogonin (XIIa) entsteht [19].

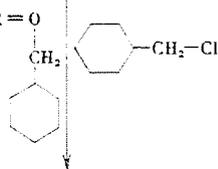
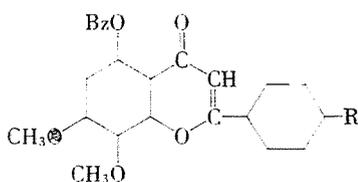
Wir untersuchten nun das Verhalten der in der 5,7,8-Stellung substituierten Flavone auf die Einwirkung von Kaliumäthylat. Es wurde festgestellt, daß das 5,7,8-Trimethoxyflavon bei 15 Minuten langem Kochen mit 2%igem Kaliumäthylat und nach Ansäuern der abgekühlten Lösung mit 10%iger Essigsäure eine gelblichweiße kristalline Substanz liefert, welche sich als das 2-Hydroxy-3,4,6-trimethoxy-dibenzoylmethan (VIII) identifizieren ließ. Demgegenüber änderte sich das 7-Methyl-wogonin (XIIa) auf Wirkung von Kaliumäthylat überhaupt nicht, woraus geschlossen werden kann, daß die Ringöffnung mit Kaliumäthylat nur dann möglich ist, wenn keine freie Hydroxylgruppe in Stellung 5 vorhanden ist. Um die freie OH-Gruppe auf C 5 zu blockieren, versuchten wir die Darstellung des Benzyläthers des 7-Methyl-wogonins. Durch Kochen der Verbindung in acetonischer Lösung mit Benzylchlorid in Gegenwart von Kaliumcarbonat und Natriumjodid erhielten wir auch tatsächlich das 5-Benzyl-oxy-7,8-dimethoxyflavon (XIIIa). Durch Kochen mit 4%igem alkoholischen Kaliumäthylat und Neutralisation der abgekühlten Lösung mit 10%iger Essigsäure gelangten wir zu einer gelblichweißen kristallinen Substanz, die sich als das 2-Hydroxy-3,4-dimethoxy-6-benzyl-oxy-dibenzoylmethan erwies (XIVa). Dieses konnte durch Behandlung mit Eisessig in Gegenwart von Salzsäure in das 7-Methyl-wogonin (XIIa) und in Gegenwart von wasserfreiem Natriumacetat in das 5-Benzyl-oxy-7,8-dimethoxy-flavon (XIIIa) übergeführt werden. Wir debenzylierten das 2-Hydroxy-3,4-dimethoxy-6-benzyl-oxy-dibenzoylmethan (XIVa) in alkoholischer Lösung mit Palladiumkohle durch Hydrierung. Der Alkohol wurde im Vakuum gemeinsam mit dem entstandenen Toluol abdestilliert, womit wir zum 7-Methyl-oroxylin-A (XIV) gelangten. Wenn Alkohol und Toluol nach der Debenzylierung, im Vakuum, bei Zimmertemperatur abdestilliert wurden, ergab sich eine zwischen 99 und 104° schmelzende Substanz, von der angenommen werden konnte, daß sie chemisch mit dem 2,6-Dihydroxy-3,4-dimethoxy-dibenzoylmethan (XVa) identisch war, doch machte ihre außerordentliche Wärmeempfindlichkeit eine Analyse nicht möglich, da sie während der Analyse in das 7-Methyl-oroxylin-A überging. Die Überführung des 7-Methyl-wogonins in das 7-Methyl-oroxylin-A kann mit folgendem Reaktionsschema veranschaulicht werden:



XII

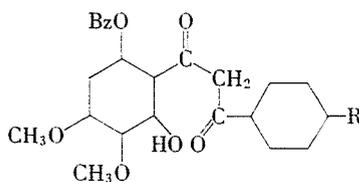
XII a : R = H

XII b : R = O

CH<sub>3</sub>COOH  
HCl

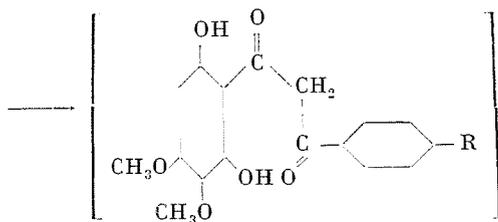
XIII

XIII a : R = H

XIII b : R = O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>

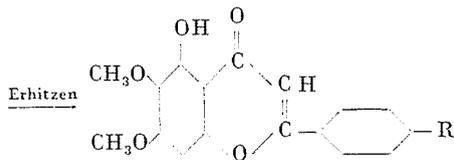
XIV

XIV a : R = H

XIV b : R = O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>

XV

XV a : R = H

XV b : R = O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>

XVI

XVI a : R = H

XVI b : R = OH

Erhitzen

Nachdem die Modellverbindung dargestellt worden war, gingen wir an die Synthese der natürlichen Flavone. Als erstes wurde das Scutellarein hergestellt.

### Darstellung des Scutellareins (Ib)

Zur Synthese des Scutellareins mußten zuerst das entsprechende 5,7,8-substituierte Flavon sowie das 5-Hydroxy-7,8-dimethoxy-4'-benzyloxyflavon

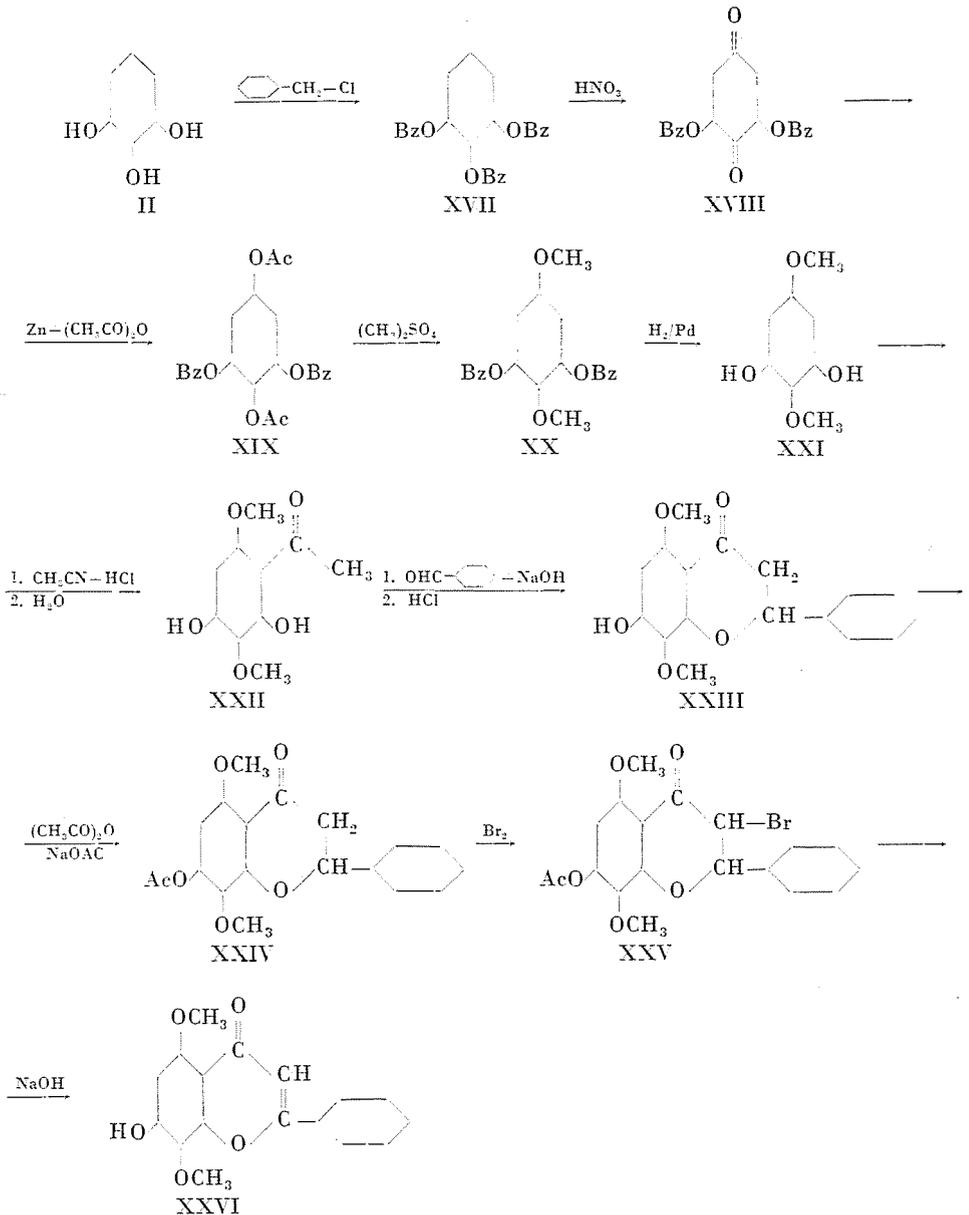
hergestellt werden. Diese letztere Verbindung erhielten wir nach der beim 7-Methyl-oroxylin-A unter *b*) beschriebenen Methode aus 2-Hydroxy-3,4,6-trimethoxyacetophenon durch Kondensation mit *p*-Benzyloxy-benzaldehyd nach der durch VENKATARAMAN, DAVE und TELONG für andere Verbindungen beschriebenen Methode [18]. Das gewonnene 4-Benzyloxy-2'-hydroxy-3',4',6'-trimethoxychalkon (Xb) wurde nach dem Verfahren von CHANG, CHEN und CHEN zum 4-Benzyloxy-2'-hydroxy-3',4',6'-trimethoxy- $\alpha,\beta$ -dibromchalkon (XIb) bromiert. Auf Wärmeeinwirkung verliert diese Verbindung unter Ringschluß zwei Moleküle Bromwasserstoff, die eine Demethylierung der im Verhältnis zur Carbonylgruppe in *o*-Stellung stehenden Methoxygruppe bewirken, womit das 5-Hydroxy-7,8-dimethoxy-4'-benzyloxyflavon (XIIb) [19] entsteht.

Aus dem 5-Hydroxy-7,8-dimethoxy-4'-benzyloxyflavon stellten wir das 6,7-Dimethylscutellarein nach der beim 7-Methyl-oroxylin-A beschriebenen Methode her. Die Benzylierung des 5-Hydroxy-7,8-dimethoxy-4'-benzyloxyflavons (XIIb) führte zum 5,4'-Dibenzyloxy-7,8-dimethoxyflavon (XIIIb), aus welchem nach Kochen mit 4%iger alkoholischer Kaliumäthylatlösung und Neutralisation des abgekühlten Reaktionsgemisches das 2-Hydroxy-3,4-dimethoxy-6,4'-dibenzyloxy-dibenzoylmethan in Form einer gelblich weißen, kristallinen Substanz gewonnen werden konnte (XIVb). Das 2-Hydroxy-3,4-dimethoxy-6,4'-dibenzyloxy-dibenzoylmethan wurde in alkoholischer Lösung durch Hydrieren in Gegenwart von Palladiumkohle debenzyliert, worauf wir den Alkohol und das entstandene Toluol im Vakuum abdestillierten und so zum 6,7-Dimethylscutellarein (XVIb) gelangten. Als Intermediär entsteht hier wahrscheinlich das 2,6,4'-Trihydroxy-3,4-dimethoxy-dibenzoylmethan (XVb). Durch Demethylierung des 6,7-Dimethylscutellareins (XVIb) erhielten wir das Scutellarein (Ib).

### Darstellung des 5-Methyl-wogonins (7-Hydroxy-5,8-dimethoxy-flavons)

Zur Synthese der 5,7-Dihydroxy-6-methoxyflavone mußten zuerst die entsprechenden 5,7,8-substituierten Flavone hergestellt werden. Zur Synthese des Oroxylin-A stellten wir daher das hierzu notwendige 5-Methyl-wogonin (7-Hydroxy-5,8-dimethoxyflavon) her. Die Darstellung des 5-Methyl-wogonins erfolgte nach folgendem Reaktionsschema.

Die Ausgangsverbindung war Pyrogallol (II), welches nach der Methode von BAXTER, RAMAGE und TIMSON [20] mit Benzylchlorid in acetonischer Lösung, in Gegenwart von Kaliumcarbonat und Natriumjodid zum Pyrogalloltribenzyläther (XVII) benzyliert wurde. Den erhaltenen Tribenzyläther oxydierten wir nach dem von BAKER, NODZU und ROBINSON [21] beschriebenen Verfahren mit Salpetersäure in Eisessig zum 2,6-Dibenzyloxychinon (XVIII). Das 2,6-Dibenzyloxychinon wurde in Essigsäureanhydrid mit Zinkpulver in das 2,6-Dibenzyloxyhydrochinondiacetat (XIX) übergeführt, dieses



mit Dimethylsulfat methyliert und der so erhaltene 2,6-Dibenzylhydrochinondimethyläther (XX) in alkoholischer Lösung, in Gegenwart von Palladiumkohle als Katalysator durch Hydrierung in das 2,5-Dimethoxyresorcin (XXI) nach dem Verfahren von GEISSMAN und HALSALL [22] übergeführt. Aus dem 2,5-Dimethoxyresorcin stellten wir mit der Houben-Hoesch-Synthese 2,4-Dihydroxy-3,6-dimethoxyacetophenon (XXI) her. [2] Das 2,4-Dihydroxy-

3,6-dimethoxyacetophenon wurde mit Hilfe der durch AIYAR, DASS und SESHADRI beschriebenen Methode in alkalischem Medium mit Benzaldehyd kondensiert, und durch Ansäuern der alkalischen Lösung gelangten wir zum 5,8-Dimethoxy-7-hydroxyflavanon (XXIII) [23]. Das 5,8-Dimethoxy-7-hydroxyflavanon wurde mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart von wasserfreiem Natriumacetat zum 7-Acetoxy-5,8-dimethoxyflavanon (XXIV) acetyliert, aus welchem durch Bromierung unter UV-Bestrahlung das 3-Brom-acetoxy-5,8-dimethoxyflavanon (XXV) gewonnen wurde. Durch 5 Minuten dauerndes Kochen der alkoholischen Lösung des 3-Brom-7-acetoxy-5,8-dimethoxyflavanons mit Natronlauge und Ansäuern der Lösung erhielten wir das 5-Methyl-wogonin (XXVI) [17].

Der erste Schritt zur Überführung des 5-Methyl-wogonins in das Oroxylin-A ist die partielle Demethylierung der ersteren Verbindung zu Wogonin. Diese Phase ist in der Literatur beschrieben, die Methode liefert jedoch sehr niedrige Ausbeuten [17]. Da es uns nicht gelang, höhere Ausbeuten zu erhalten, konnten wir an die Darstellung der 5,7-Dihydroxy-6-methoxyflavone nach dieser Methode nicht herangehen. Es soll nun versucht werden, die Synthese dieser Verbindungen auf einem anderen Wege zu verwirklichen.

Ich führte die oben beschriebenen Arbeiten unter der Leitung von Dr. L. Farkas, gemeinsam mit Herrn Dipl. Chem. J. Strelisky durch. Bei der Herstellung der Grundstoffe war mir Herr Laborant L. Bócs behilflich. Ich bin den genannten Herren für ihre Mühe zu besonderem Dank verpflichtet.

### Zusammenfassung

Durch Benzylierung des 5-hydroxy-7,8-dimethoxy-flavons und des 5-hydroxy-7,8-dimethoxy-4'-benzyloxy-flavons, durch Erhitzen der erhaltenen Verbindungen mit 4prozentiger Kaliumäthylat-Lösung gelangten wir zu den entsprechenden Dibenzoylmethanen. Durch katalytische Hydrierung dieser letzteren, und durch Erhitzen der erhaltenen Verbindungen bei 100° im Vacuum gelangten wir zu dem 7-Methyl-Oroxylin-A bzw. zu dem 6,7-Dimethyl-Scutellarein. Durch Demethylierung des 6,7-Dimethyl-Scutellareins gelangten wir zu dem in der Natur vorkommenden Scutellarein. Endlich stellten wir das 5-Methyl-wogonin dar, welches als Ausgangsmaterial für die Synthese des in der Natur vorkommenden Oroxylin-A dienen soll.

### Literatur

1. SASTRI, V. D. N.—SESHADRI, T. R.: Proc. Indian Acad. Sci. 24A, 262 (1946).
2. WESSELY, F.—MOSER, G. H.: M. 56, 97 (1930).
3. ZEMPLÉN, G.—FARKAS, L.—RAKUSA, R.: Magyar Kém. Folyóirat 64, 329 (1958).
4. MURTI, V. V. S.—SESHADRI, T. R.: Proc. Indian Acad. Sci. 29A, 1 (1949).
5. SARIN, P. S.—SESHADRI, T. R.: J. Sci. Ind. Research 19B, 117 (1960).
6. ZEMPLÉN, G.—FARKAS, L.: Ber. 76, 937 (1943).
7. MORITA, N.: Chemical and Pharmaceutical Bulletin 8, 59 (1960).
8. BORN, R.: Chem. and Ind. 734 (1957); Chem. and Ind. 264 (1960); Gillet, J. E.—Geissman, T. A.: Angew. Chem. 69, 679 (1957).

9. SONDEIMER, F.—MEISELS, A.: *Tetrahedron* **1960**, 139.
10. ZEMPLÉN, G.—FARKAS, L.—RAKUSA, R.: *Magyar Kém. Folyóirat* **64**, 92 (1958).  
ZEMPLÉN, G.—FARKAS, L.—RAKUSA, R.: *Acta Chim. Hung.* **14**, 471 (1958).
11. FARKAS, L.—VÁRADY, J.: *Magyar Kém. Folyóirat* **66**, 413 (1960).
12. FARKAS, L.—MAJOR, Á.—STRELISKY, J.: *Tetrahedron Letters* **1962**, 251.
13. CHAPMAN, E.—PERKIN, A. G.—ROBINSON, R.: *Soc.* **129**, 3015 (1927).
14. OLIVERIO, A.—LUGLI, E.: *Gazzetta Chim. Ital.* **78**, 16 (1948).
15. SASTRI, V. D. N.—SESHADRI, T. R.: *Proc. Indian Acad. Sci.* **24A**, 243 (1946).
16. WHEELER, T. S.: *Org. Synth.* **32**, 72.
17. SHAH, R. O.—MEHTA, C. R.—WHEELER, T. S.: *Soc.* **140**, 1555 (1938).
18. VENKATARAMAN, K.—DAVE, K. G.—TELONG, S. A.: *J. Sci. Ind. Research* **19B**, 470 (1960).
19. HUTCHINS, W. A.—WHEELER, T. S.: *Soc.* **1939**, 91.  
CHANG, C. T.—CHEN, T. S.—CHEN, F. C.: *J. Org. Chem.* **26**, 3142 (1961).
20. BAXTER, R. A.—RAMAGE, G. R.—TIMSON, J. A.: **1949** (Suppl. Issue No. 1) 30.
21. BAKER, W.—NODZU, R.—ROBINSON, R.: *Soc.* **131**, 74 (1929).
22. GEISSMAN, T. A.—HALSALL, T. G.: *Am. Soc.* **73**, 1280 (1951).
23. AIYAR, S. N.—DASS, I.—SESHADRI, T. R.: *Proc. Indian Acad. Sci.* **A46**, 238 (1957).

Á. MAJOR, Budapest, XI., Gellért tér 4. Ungarn.