

Neue Synthesen auf dem Flavongebiete

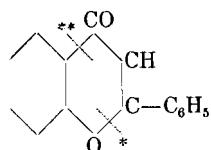
von Prof. Dr. H. SIMONIS.

Organisches Laboratorium, Technische Hochschule Berlin.

(Eingeg. 16. Okt. 1926.)

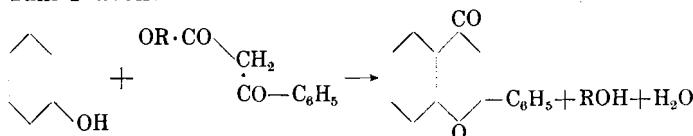
Der γ -Pyronring hat, wie aus zahlreichen Untersuchungen seit dem Ende des vorigen Jahrhunderts hervorgeht, seinerzeit wie auch jetzt in verstärktem Maße das Interesse der Forscher nicht nur dadurch erregt, daß die typische Atomgruppierung mit dem Brückensauerstoffatom als integrierendem Bestandteil basische Eigenschaften aufweist, sondern auch durch den Befund Kostaneckis, daß das α -Phenyl-benzo- γ -pyron — von dem Genannten¹⁾ seit 1895 Flavon genannt — den Stammkörper vieler in der Natur weit verbreiteten gelben Beizenfarbstoffe, wie Fisetin, Luteolin, Morin, Quercetin u. a. darstellt. Neuerdings sieht man auch in den Formeln der farbigen Anthocyane, sowie der Gerbstoffe vielfach den Benzopyronring vertreten.

Die mühevollen, die Kenntnis des Gebietes erschließenden klassischen Arbeiten von Kostanecki und seinen Mitarbeitern haben zu einer Reihe von Synthesen obiger Farbstoffe — Oxyderivaten des Flavons — geführt. Noch vor der Entdeckung des Stammkörpers der Reihe, des Flavons, in der Natur durch H. Müller²⁾ (als mehlartige Sekretionen auf gewissen Primulaarten) wurde es bereits von Feuerstein und Kostanecki³⁾ synthetisch dargestellt, und zwar aus einem Oxychalkon, der Benzalverbindung des o-Oxyacetophenons — eine Reaktion, die trotz ihrer Umständlichkeit sich in der Hand Kostanecki als sehr fruchtbar erwies, in zahlreichen Variationen bei dem Aufbau von Flavonverbindungen immer wiederkehrt und auf dem Prinzip basiert, den γ -Pyronring mittels der Sauerstoffbrücke an der Seitenkette zu schließen (*).



Anders verfuhr Ruhemann⁴⁾: Ausgehend von der β -Phenoxyzimtsäure vollzog er den Ringschluß mittels der Karboxylgruppe am Benzolkern (**).

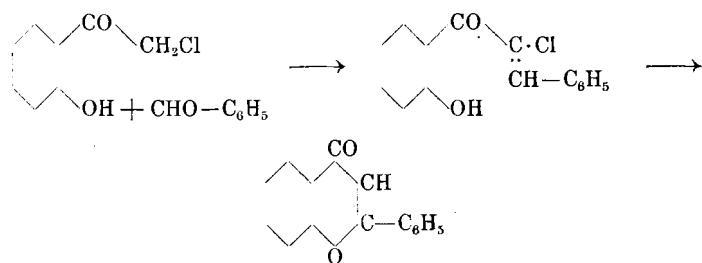
Eine Synthese, die den unmittelbaren Aufbau von Flavonen aus zwei Komponenten durch doppelten Ringschluß [d. i. an beiden Stellen (*) und (**)] ermöglichte, wurde 1914 von Simonis und Remmert⁵⁾ veröffentlicht: Benzoylessigester und Phenol vereinigen sich unter dem Einfluß von Phosphorpentoxid unmittelbar zum Flavon:



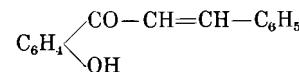
Wie sich in der Folge herausstellte, erlaubt die Synthese durch Kuppelung der verschiedensten β -Ketosäureester und ihrer Derivate mit Phenolen aller Art die Darstellung der mannigfältigsten Flavone. Aber dieses einfache Verfahren krankt leider in vielen Fällen an dem Mangel an befriedigenden Ausbeuten, und die Erkenntnis, daß es auf dem Flavongebiete noch manches auszu-

bauen galt, führte zwangsläufig zu der Umschau nach weiteren praktisch brauchbaren, d. h. materialliefernden Methoden.

Zunächst schien dazu die schon oben erwähnten Oxychalkone Kostaneckis sehr geeignet, insbesondere als es gelegentlich von Arbeiten auf dem Flavongebiete im diesseitigen Laboratorium A. Löwenbein gelungen war, die Oxychalkone auf ebenso einfache wie bequeme Weise — durch Behandeln mit schwacher Natronlauge — in Flavanone (Dihydroflavone)⁶⁾ und letztere weiterhin in glatter Reaktion (Dehydrierung mittels Phosphorpentachlorid) in die Flavone selbst⁷⁾ überzuführen. Hinzu kommt, daß nach unseren neueren Versuchen (mit W. Hoppe) sich der Umweg über die Flavanone dadurch vermeiden läßt, daß man an Stelle des Oxyacetophenons seine ω -Chlorverbindung verwendet, die durch die „Fries’sche Verschiebung“ aus dem Phenyl-chloracetat unschwer erhältlich ist⁸⁾. Bei der Paarung mit Benzaldehyd geht das intermediär entstehende gechlortete Chalkon unter dem Einfluß von Natronlauge spontan in Flavon über:



So waren es zunächst nur theoretische Gesichtspunkte, die uns veranlaßten, nach Methoden auf anderer Grundlage zum Aufbau der Oxychalkone zu suchen. Ein Blick auf die Konstitution des einfachsten o-Oxychalkons



läßt erkennen, daß diese Verbindung gleichsam aus einem Phenolrest und dem Zimtsäureradikal besteht, und diese Erkenntnis legte den Gedanken nahe, das Chalkon als aromatisches Keton mittels der Friedel und Craftschen Reaktion aus Zimtsäurechlorid und Phenol herzustellen.

Es gelang mir nun in Gemeinschaft mit C. Lea⁹⁾, Oxychalkone auf dieser Grundlage aufzubauen, und ich möchte darüber an dieser Stelle kurz folgendes berichten.

Bei der Wahl des Phenols mußte die Tatsache berücksichtigt werden, daß bei der Friedel und Craftschen Reaktion das zum phenolischen Hydroxyl p-ständige Wasserstoffatom bevorzugt wird. Dieses ist also, um eine Gewähr für die ungehinderte Durchführung der Reaktion zu geben, durch Alkyl oder andere indifferente Substituenten zu ersetzen. Ferner mußte das Phenol in Form seines Alkyläthers zur Verwendung kommen, da die Gegenwart freier Hydroxylgruppen bekanntlich die Friedel und Craftsche Reaktion behindert. Bei der Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen war aber diese Modifikation auf das Ergebnis ohne Einfluß. Denn da, wie schon Gattermann gezeigt hat, Aluminiumchlorid auf Methoxylgruppen entmethylierend wirkt, so gelang es unter Ausnutzung dieses Umstandes, durch

¹⁾ Ber. 28, 2303 Fußnote.

²⁾ Soc. 107, 872 [1915].

³⁾ Ber. 31, 330 [1900].

⁴⁾ Ber. 46, 2188 [1913].

⁵⁾ Ber. 47, 2231 [1914].

⁶⁾ Ber. 57, 1515 [1924].

⁷⁾ Ber. 57, 1516 [1924].

⁸⁾ Dr.-Ing.-Diss. T. H. Berlin 1926.

⁹⁾ Diss. Univ. Berlin 1925.

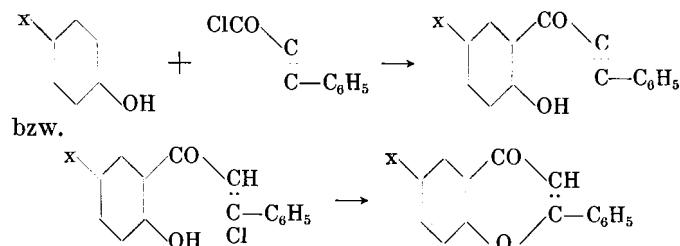
Vermehrung der Menge des Aluminiumchlorids auf mindestens 2 Mole bei der Kondensation in der ersten Phase gleich zum Oxychalkon zu kommen.

Wesentlich zum guten Gelingen der Reaktion sind folgende Punkte: Zu der Lösung des Phenoläthers und Säurechlorids in Schwefelkohlenstoff muß das Aluminiumchlorid unter Kühlung sehr langsam eingetragen werden. Dann erst wird die Temperatur allmählich gesteigert, bis die Einwirkung bei etwa 50° zu Ende ist. Zweckmäßig wird darauf die feste Aluminiumchloriddoppelverbindung vom Schwefelkohlenstoff durch Abnutzen befreit und mit reinem Schwefelkohlenstoff und absolutem Äther nachgewaschen. Das erste Mol Aluminiumchlorid bewirkt die nahezu restlose Kondensation der Komponenten zum Alkyläther des Oxychalkons, das zweite Mol ergibt letzteres selbst.

Die Versuche wurden von C. Lear und von S. Danischewski¹⁰⁾ erfolgreich mit den Äthern von p-Kresol, Resorcin, Hydrochinon und geeigneten Xylenolen durchgeführt.

Um aber weiterhin der Verwendungsmöglichkeit der Friedel und Craftschen Reaktion für die Zwecke der Flavonsynthesen eine allgemeinere Grundlage schaffen zu können, war es nötig, nicht nur das Verhalten der verschiedenen Phenole zu untersuchen, sondern man mußte auch in der Wahl der ungesättigten Säurechloride gewisse Variationen vornehmen. Wenn man dabei das Ziel, durch die Reaktion letzten Endes zum Flavon zu gelangen, im Auge behält, so kam für diesen Zweck nur das Chlorid der Phenylpropiolsäure in Frage. Denn diese um zwei Wasserstoffatome (gegenüber der Zimtsäure) ärmere Säure mußte an Stelle der Oxychalkone die wasserstoffärmeren o-Oxybenzoylphenyl-acetylene liefern, also bei der Weiterverarbeitung an Stelle der Flavanone direkt die Flavone.

Unsere diesbezüglichen Versuche führten zu einem befriedigenden Ergebnis: Kondensiert man Phenoläther mit Phenylpropiolsäurechlorid im Sinne der Friedel und Craftschen Reaktion unter gleichzeitiger Abspaltung der Alkylgruppe durch überschüssiges Aluminiumchlorid, so entstehen in vorzüglicher Ausbeute zwar nicht die erwarteten o-acylierten Phenole selbst, wohl aber Hydrochloride derselben. Bei der Behandlung mit stark verdünnter Natronlauge gehen diese dann glatt in die Flavone über:



Wiederholte erfolgreiche Ansätze stellten die Brauchbarkeit der Methode außer Zweifel. So war es beispielsweise möglich, ansehnliche Mengen von 6-Methylflavon innerhalb eines Tages herzustellen, während die früheren Methoden einige Wochen dazu erforderten.

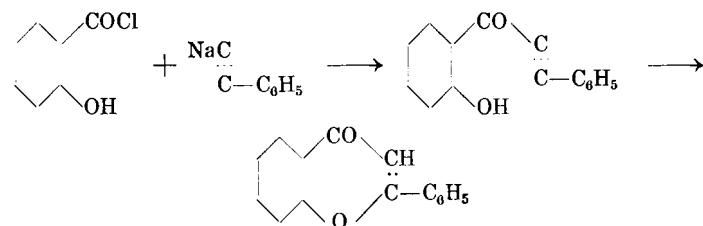
Hinderungen beim Ringschluß (vermutlich sterischer Art), wie solche bei obigen Oxychalkonen (mit Zimtsäurechlorid) beobachtet waren, falls beispielsweise die Phenolkomponente einen zur OH-Gruppe m-ständigen Substituenten besitzt, treten in diesem Falle nicht mehr auf.

¹⁰⁾ Dr.-Ing.-Diss. T. H. Berlin 1926. Man vgl. Simonis:

Nachdem so der Beweis erbracht war, daß sich Flavone aus Acetylenverbindungen aufbauen lassen, lag der Gedanke nahe, an Stelle der Phenylpropiolsäure, d. i. des carboxylierten Phenylacetylen letztteres selbst zur Synthese heranzuziehen. In diesem Falle mußte die Carboxylgruppe in die Phenolkomponente verlegt werden und die Bildung des γ-Pyronringes sich durch Inanspruchnahme beider Seitenketten der Phenolcarbonsäure vollziehen.

Der Vorteil dieser Arbeitsweise lag vor allem darin, daß durch die Festlegung der Carboxylgruppe in die o-Stellung zum Hydroxyl die Bildung der unerwünschten p-Verbindungen ausgeschlossen war, das betreffende Wasserstoffatom am Kern also nicht mehr geschützt zu werden brauchte. Eine neuartige Synthese der Muttersubstanz der Reihe, des Flavons selbst, war dadurch in greifbare Nähe gerückt.

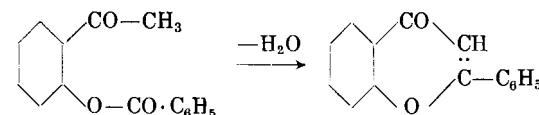
Das Phenylacetylen, das auf einfacherem Wege aus dem Riechstoff Bromstyrol mit Alkali gewonnen werden kann, wurde in Form der Natriumverbindung mit dem Chlorid der Salicylsäure bzw. deren Methyläther kondensiert. Hierbei bildet sich dann das ungesättigte o-Oxyketon (Salicoyl-phenyl-acetylen), dessen Überführung in das Flavon nach den obigen Erörterungen keine wesentlichen Schwierigkeiten mehr bieten konnte:



Es zeigte sich sogar, daß das Keton bei der Vakuumdestillation die Umlagerung zu dem Flavon ohne weiteres eingeht, bei entsprechender Aufarbeitung des Reaktionsgemisches demnach nicht das Keton, sondern gleich das Flavon erhalten wird.

Es liegt hier ein bemerkenswert einfaches Verfahren zur Synthese des Flavons in einer einzigen Reaktion vor. Es konnten 30 g Salicoylchlorid in einem Ansatz verarbeitet werden, und wir erzielten bisher Ausbeuten von 50–55 % an reinem Flavon vom Smp. 97°.

Schließlich möchte ich noch über eine Methode berichten, die das Flavon und seine Homologen nach anderen, von den oben berichteten abweichenden Gesichtspunkten aufzubauen erlaubt: Nach Versuchen mit W. Hoppe¹¹⁾ geht die Benzoylverbindung des o-Oxyacetophenons beim Behandeln mit sauren Kondensationsmitteln (Phosphorpentoxyd, Chlorwasserstoff in Eisessig) in befriedigender Ausbeute in Flavon über:



Zieht man in Betracht, daß die Herstellung der o-Oxyphenone, wie schon erwähnt, durch die „Friesche Verschiebung“ ungemein erleichtert wurde und daß außerdem die Benzoylierung derselben nach Schotte und Baumann in nahezu quantitativer Ausbeute verläuft, so tritt die Bedeutung dieser Synthese für die praktische Anwendung, d. i. zur Darstellung von Flavonen, ohne weiteres hervor. [A. 288.]

¹¹⁾ Dr.-Ing.-Diss. T. H. Berlin 1926. Man vgl. Simonis: „Die Chromone“, S. 9 (Enke, Stuttgart 1917).