

WERNER HEIMANN und HANS BÄR

Beitrag zur Bildung von Allylättern in der Flavonreihe und Versuche zur Claisen-Umlagerung mit besonderer Berücksichtigung des Quercetins¹⁾

Aus dem Institut für Lebensmittelchemie der Technischen Hochschule Karlsruhe

(Eingegangen am 7. Juli 1964)

Quercetin läßt sich mit Allylbromid zum 6-C-Allyl-quercetin-3.7.3'.4'-tetraallylätther (II) umsetzen, Quercetin-pentaacetat zum 7-O-Allyl-quercetin-3.5.3'.4'-tetraacetat (IV), das zum 7.4'-Di-O-allyl-quercetin-triacetat (VII) weiter allyliert werden kann. 3.4'-Dihydroxy-flavon wurde zum 3.4'-Diallyloxy-flavon (X) allyliert. Durch Claisen-Umlagerung wurde aus 7-O-Allyl-quercetin-3.5.3'.4'-tetramethylätther der 8-C-Allyl-quercetin-3.5.3'.4'-tetramethylätther gewonnen.

Die Kernmethylierung von Flavonen gelingt mit Methyljodid in methanol. Kaliumhydroxid in Ausbeuten von 10%²⁻⁴⁾, wobei Natriummethylat als Base Vorteile bringen kann⁵⁾. Zweck dieser Untersuchung war es, längere Alkyle auf „indirektem“ Wege über die CLAISENSche Allylättherumlagerung in den Kern einzuführen.

Die Konstitution solcher Flavon- und Flavonoläther sowie die der Umlagerungsprodukte läßt sich spektrophotometrisch bestimmen. Zusätze von Natriumacetat, Borsäure/Natriumacetat, Natriumäthylat^{6,7)} und Aluminiumchlorid⁸⁾ zur Lösung der Äther in absol. Äthanol verändern je nach der Stellung der freien Hydroxyle und der Äthergruppen die Lage der Hauptmaxima bei 240–270 m μ (Bande 1) und 340 bis 380 m μ (Bande 2) in charakteristischer Weise.

Einen Allylätther des Quercetins (I) erhielten wir bei der direkten Umsetzung von I mit Allylbromid in äthanol. Kalilauge oder Natriumäthylat in absol. Äthanol. Elementaranalyse und Hydrierung wiesen auf eine Pentaallylverbindung hin. Die mit FeCl₃ in Äthanol auftretende grünbraune Färbung war jedoch nur durch eine freie OH-Gruppe in Stellung 3, 5 oder 7 zu deuten⁹⁾.

Über das spektrophotometrische Verfahren konnte sichergestellt werden, daß die OH-Gruppe in 5-Stellung nicht veräthert war.

¹⁾ Auszug aus der Dissertation. H. BÄR, Techn. Hochschule Karlsruhe 1960.

²⁾ A. G. PERKIN und L. H. HORSFALL, J. chem. Soc. [London] **77**, 1311 [1900].

³⁾ G. CIAMICIAN und P. SILBER, Ber. dtsch. chem. Ges. **32**, 861 [1899].

⁴⁾ A. G. PERKIN, J. chem. Soc. [London] **103**, 1635 [1913].

⁵⁾ W. BAKER und R. ROBINSON, J. chem. Soc. [London] **1926**, 2713.

⁶⁾ L. JURD und R. M. HOROWITZ, J. org. Chemistry **22**, 1618 [1957].

⁷⁾ L. JURD, Arch. Biochem. Biophysics **63**, 376 [1956].

⁸⁾ L. JURD und T. A. GEISSMAN, J. org. Chemistry **21**, 1395 [1956].

⁹⁾ L. H. BRIGGS und R. H. LOCKER, J. chem. Soc. [London] **1951**, 3136.

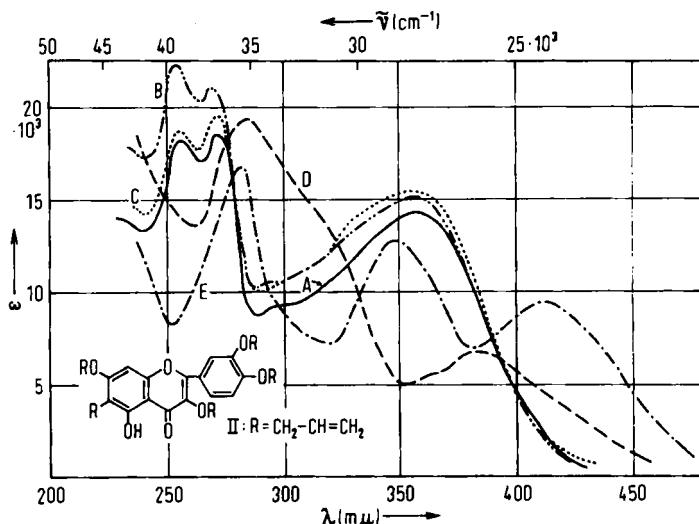
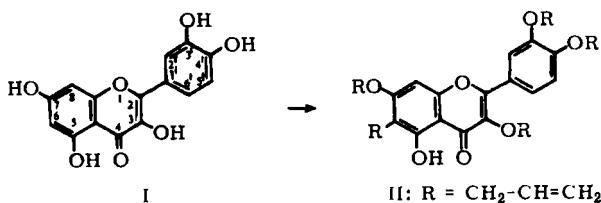


Abbildung 1. Spektrum von 6-C-Allyl-quercentin-3,7,3',4'-tetraallylätther (II) in absolut. Äthanol (A), in äthanol. NaOAc-Lösung (B), in äthanol. H_3BO_3 /NaOAc-Lösung (C), in 0,002 n-äthanol. Natriumäthylat-Lösung (D) und in äthanol. $AlCl_3$ -Lösung (E)

Eine Allylgruppe mußte daher in den Kern getreten sein. Da der 6-C-Methyl-*quercetin-3.7.3'.4'-tetramethyläther*¹⁰⁾ die gleiche Aufspaltung der Bande 1 in zwei Maxima bei 258 und 274 m μ zeigt wie unser Produkt, kommt diesem die Konstitution des 6-C-Allyl-*quercetin-3.7.3'.4'-tetraallylathers* (II) zu.



Versuche, durch Behandeln von I mit Allylbromid/K₂CO₃, Vinyldiazomethan, *p*-Toluolsulfinsäure-allylester oder Benzolsulfinsäure-allylester zu anderen definierten Allylathern zu gelangen, blieben ohne Erfolg.

Dies gelang erst, als wir Quercetin-pentaacetat (III)¹¹ in Aceton mit Allylboromid und K_2CO_3 umsetzten. Wir erhielten ein Monoallyltetraacetat (IV), das nach Ent-acetylieren als 7-*O*-Allyl-quercetin (V) identifiziert wurde. Die Konstitution der Ver-bindung, die mit $FeCl_3$ eine tief dunkle Färbung gibt, konnte wieder über die spektr-photometrische Methode gesichert werden (Abbildung 2). Die Lagen der Maxima stimmen zudem mit denen von 7-*O*-Methyl-quercetin⁶ überein. Ebenso gleichen sich

10) A. C. JAIN und T. R. SESARDI, J. sci. ind. Res. [New Delhi] **13B**, 539 [1954].

11) K. FREUDENBERG, Liebigs Ann. Chem. 433, 237 [1923].

IV und Rhamnetin-tetraacetat (7-O-Methyl-quercetin-tetraacetat) in den Spektren. Die Methylierung von V führte zu einem 7-O-Allyl-quercetin-tetramethyläther (VI), der mit FeCl_3 keine Färbung mehr gab.

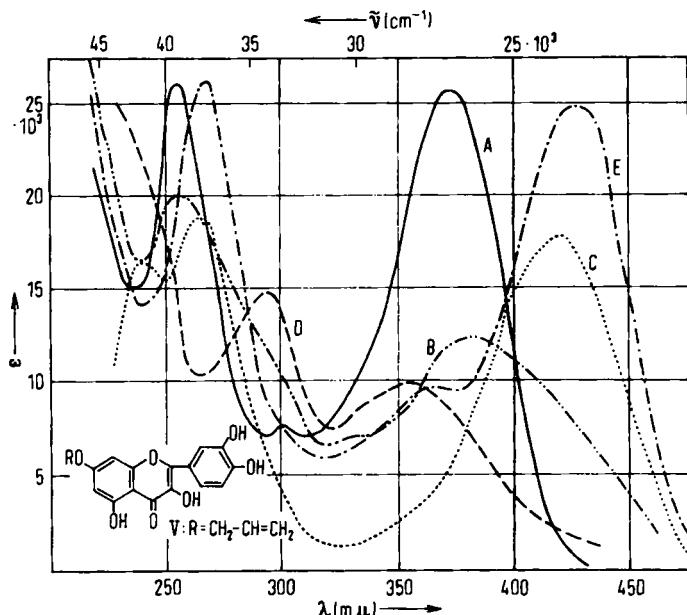


Abbildung 2. Spektrum von 7-O-Allyl-quercetin (V) in absol. Äthanol ($c = 2 \cdot 10^{-4}$ Mol/l) (A), in Äthanol/NaOAc (B), in Äthanol/ H_3BO_3 /NaOAc (C), in Äthanol/NaOC₂H₅ (D) und in Äthanol/AlCl₃ (E)

L. JURD¹²⁾ hatte aus III mit Benzylchlorid analog 7-O-Benzyl-quercetin-tetraacetat erhalten. Während weitere Benzylierung in siedendem Methyläthylketon hier zum 3.7.3'.4'-Tetra-O-benzyl-quercetin-5-monoacetat führte, konnte von uns unter den gleichen Bedingungen ausschließlich das 7.4'-Di-O-allyl-quercetin-triacetat (VII) isoliert werden. Die Entacetylierung ergab 7.4'-Di-O-allyl-quercetin (VIII), dessen Konstitution durch die spektroskopische Methode und Vergleich des Spektrums mit dem von 7.4'-Di-O-benzyl-quercetin¹²⁾ gesichert wurde. Methylierung von VIII führte zum 3.5.3'-Tri-O-methyl-7.4'-di-O-allyl-quercetin (IX). Die Allylierung von Quercetin-3.7.3'.4'-tetraacetat¹³⁾ führte ebenfalls in Analogie zur Benzylierung¹⁴⁾ zum 7-O-Allyl-quercetin-3.5.3'.4'-tetraacetat (IV).

In gleicher Weise versuchten wir auch, Flavone zu allylieren. Ausgehend vom 3.4'-Dihydroxy-flavon^{15, 16)} erhielten wir in glatter Reaktion 3.4'-Diallyloxy-flavon (X). Beim 3.7-Diacetoxy-flavon¹⁷⁾ und dem 3.4'-Diacetoxy-flavon konnten jedoch

¹²⁾ J. Amer. chem. Soc. **80**, 5531 [1958].

¹³⁾ M. SIMOKORIYAM, Bull. chem. Soc. Japan **16**, 284 [1941].

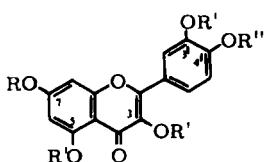
¹⁴⁾ L. JURD und L. A. ROLLE, J. Amer. chem. Soc. **80**, 5527 [1958].

¹⁵⁾ I. E. GOWAN, P. M. HAYDEN und T. S. WHEELER, J. chem. Soc. [London] **1955**, 862.

¹⁶⁾ A. EDELSTEIN und ST. V. KOSTANECKI, Ber. dtsch. chem. Ges. **38**, 1507 [1905].

¹⁷⁾ ST. V. KOSTANECKI und M. SLOPPANI, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 1181 [1904].

trotz 24stdg. Erhitzen mit überschüss. Allylbromid und K_2CO_3 in Aceton oder Methyläthylketon keine Allyläther isoliert werden.



- III: $R = R' = R'' = COCH_3$
 IV: $R = CH_2-CH=CH_2$; $R' = R'' = COCH_3$
 V: $R = CH_2-CH=CH_2$; $R' = R'' = H$
 VI: $R = CH_2-CH=CH_2$; $R' = R'' = CH_3$
 VII: $R = R'' = CH_2-CH=CH_2$; $R' = COCH_3$
 VIII: $R = R'' = CH_2-CH=CH_2$; $R' = H$
 IX: $R = R'' = CH_2-CH=CH_2$; $R' = CH_3$



X

CLAISEN-UMLAGERUNG DER ALLYLÄTHER

Die Verbindungen IV, V, VI, IX und X wurden in Diäthylanilin den Bedingungen der Claisen-Umlagerung unterworfen. Nur VI ergab zu 50% ein kristallines Um-

Absorptionsmaxima der untersuchten Verbindungen (in $m\mu$)

Verbindung	C_2H_5OH	$NaOAc$	$\Delta\lambda_1$	$H_3BO_3/NaOAc$	$\Delta\lambda_2$	$0.002\ m\ C_2H_5ONa$	$\Delta\lambda_3$	$AlCl_3$	$\Delta\lambda_4$
Quercetin-penta-methyläther	249 340	249 340		249		249 340		249 340	
Quercetin (I)	257	278	21	260				268	
			334						
		371		388	389	18	325	-46	431
6-C-Allyl-quercetin-3,7,3',4'-tetra-allyläther (II)	258 274 361	258 274 361		258 274 361		287 383	325 383	284 351	60 50
7-O-Allyl-quercetin (V)	258 372	258 384	0	268 422	268 50	294 358	294 358	268 433	268 61
7-O-Allyl-quercetin-tetraacetat (IV)	254 306								
7,4'-Di-O-allyl-quercetin-triacetat (VII)	255 314								
7,4'-Di-O-allyl-quercetin (VIII)	257 371	257 371	0	257 371	257 371	269 418	269 418	269 429	361 58
3,4'-Diallyloxy-flavon (X)	252 333	252 333							
8-C-Allyl-quercetin-3,5,3',4'-tetramethyläther	252 269 346	286	34						

Es bedeuten: $\Delta\lambda_1 = \lambda_{\max}(NaOAc) - \lambda_{\max}(C_2H_5OH)$

$\Delta\lambda_2 = \lambda_{\max}(H_3BO_3/NaOAc) - \lambda_{\max}(C_2H_5OH)$

$\Delta\lambda_3 = \lambda_{\max}(C_2H_5ONa) - \lambda_{\max}(C_2H_5OH)$

$\Delta\lambda_4 = \lambda_{\max}(AlCl_3) - \lambda_{\max}(C_2H_5OH)$

lagerungsprodukt mit hohem Schmelzpunkt und der für kernalkylierte Flavonole charakteristischen Schwerlöslichkeit in organischen Lösungsmitteln. Im Spektrum traten bei 252 und 269 $\text{m}\mu$ zwei Banden auf, die jedoch deutlich verschieden sind von den bei 6-C-Alkylderivaten beobachteten. Bei Chromonen und 7-O-Allyl-flavonen war schon früher^{18, 19)} gezeigt worden, daß die Umlagerung stets nach Stellung 8 dirigiert wurde. Wir weisen daher dem Umlagerungsprodukt die Konstitution eines 8-C-Allyl-quercetin-3.5.3'.4'-tetramethyläthers zu, gestützt von den spektroskopischen Daten.

Das Scheitern der Versuche zur Umlagerung von Di-O-allyläthern war nicht überraschend, da schon CLAISEN²⁰⁾ gezeigt hatte, daß hier unübersichtliche Polymerisationen ablaufen können.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

6-C-Allyl-quercetin-3.7.3'.4'-tetraallyläther (II): 12 g Quercetin (I), gelöst in 300 ccm warmem Äthanol, wurden mit 12 ccm *Allylbromid* und 8 g KOH auf dem Wasserbad 16 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach 9 und 12 Stdn. wurden nochmals je 6 ccm *Allylbromid* und 4 g KOH zugegeben. Nach Abfiltrieren der Kaliumsalze kristallisierten aus der dunkelbraunen Lösung bei +4° feine gelbe Nadeln aus. Umkristallisation aus Äthanol ergab 1 g (5%) gelbe, seidige Nadeln, Schmp. 152–153°. Das Produkt zeigte mit FeCl_3 eine braungrüne Färbung.

$\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{O}_7$ (502.6) Ber. C 71.69 H 6.01 Gef. C 71.61 H 5.94

Hydrierung (Pd/Kohle in Dioxan): Ber. 5 Moll. H_2 Gef. 4.9 Moll. H_2

Allylierung von I mit Natriumäthylat als Base: 6 g I in absol. Äthanol und ein dreifacher Überschuß an *Natriumäthylat* wurden mit der entsprechenden Menge *Allylbromid* 12 Stdn. erhitzt. Es konnte eine kleine Menge (0.1 g) II isoliert werden. Aus dem Filtrat wurde nach Einengen und Ansäuern ein Öl gewonnen, das jedoch nicht kristallisierte.

7-O-Allyl-quercetin-3.5.3'.4'-tetraacetat (IV): 1.5 g *Quercetin-pentaacetat* (III) wurden mit 4.2 ccm *Allylbromid* und 4.5 g wasserfreiem K_2CO_3 in trockenem Aceton 24 Stdn. erhitzt. Nach Aufarbeiten und mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol wurden 1.2 g (80.5%) farblose Nadeln vom Schmp. 158° erhalten. Mit FeCl_3 trat keine Färbung auf.

$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$ (510.5) Ber. C 61.16 H 4.34 Gef. C 61.11 H 4.44

7-O-Allyl-quercetin (V): 0.5 g IV wurden in 3 ccm Methanol suspendiert und mit 1 ccm 10-proz. Natronlauge 4 Min. erwärmt. Nach Zugabe von 5 ccm Wasser wurde weitere 5 Min. erwärmt. Beim Ansäuern mit konz. Salzsäure fiel eine gelbe Substanz aus. Aus verd. Äthanol seidige, gelbe Nadelchen, Schmp. 220–222°. Ausb. 0.2 g (59.5%). Mit FeCl_3 braungrüne Färbung.

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_7$ (342.3) Ber. C 63.15 H 4.12 Gef. C 62.87 H 4.45

Hydrierung: Ber. 1 Mol. H_2 Gef. 0.9 Mol. H_2

7-O-Allyl-quercetin-3.5.3'.4'-tetramethyläther (VI): 1 g V wurde 23 Stdn. mit 12 g K_2CO_3 und 3 ccm *Dimethylsulfat* in trockenem Aceton auf dem Wasserbade erhitzt. Das nach Auf-

¹⁸⁾ S. RANGASWHAMI und T. R. SESHADRI, Proc. Indian Acad. Sci. 9A, 1 [1939].

¹⁹⁾ V. K. AHLUWALIA, S. K. MUKERJEE und T. R. SESHADRI, J. sci. ind. Res. [New Delhi] 12B, 283 [1953].

²⁰⁾ L. CLAISEN und O. EISLEB, Liebigs Ann. Chem. 401, 21 [1913].

arbeiten zuerst erhaltene ölige Produkt verfestigte sich beim Stehenlassen. Es wurde aus Methanol und Benzol/Petroläther umkristallisiert, Schmp. 132°.

$C_{22}H_{22}O_7$ (398.4) Ber. C 66.18 H 5.59 Gef. C 66.32 H 5.56

7.4'-Di-O-allyl-quercetin-3.5.3'-triacetat (VII): 1.8 g IV wurden in trockenem Methyläthylketon mit 8 g wasserfreiem K_2CO_3 und 3.2 ccm *Allylbromid* 23 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Aufarbeiten blieb ein öiger Rückstand, der aus Benzol/Petroläther und anschließend aus Äthanol umkristallisiert wurde: 0.54 g (30%) feine, farblose Nadeln, Schmp. 130–131°.

$C_{27}H_{24}O_{10}$ (508.5) Ber. C 63.77 H 4.75 Gef. C 63.64 H 4.84

7.4'-Di-O-allyl-quercetin (VIII): 0.3 g VII, suspendiert in 5 ccm Methanol, wurden mit 1 ccm 10-proz. Natronlauge 3 Min. erwärmt und nach Wasserzusatz noch 5 Min. erwärmt. Beim Ansäuern fiel eine gelbe Substanz aus. Aus Methanol kristallisierten 0.12 g (50%) gelbe Nadeln, Schmp. 161°. Mit $FeCl_3$ Braunfärbung.

$C_{21}H_{18}O_7$ (382.4) Ber. C 65.97 H 4.73 Gef. C 65.64 H 4.58

Hydrierung: Ber. 2 Moll. H_2 Gef. 1.99 Moll. H_2

7.4'-Di-O-allyl-quercetin-3.5.3'-trimethyläther (IX): 0.3 g VIII wurden mit 1 ccm *Dimethylsulfat* und 2 g wasserfreiem K_2CO_3 in Aceton 21 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Aufarbeiten und mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol erhielten wir 0.1 g (30%) IX vom Schmp. 123°.

$C_{24}H_{24}O_7$ (434.5) Ber. C 67.9 H 5.66 Gef. C 67.4 H 5.66

Allylierung von Quercetin-3.7.3'.4'-tetraacetat¹³⁾: 2.5 g *Quercetin-tetraacetat* wurden in trockenem Aceton mit 6.2 g K_2CO_3 und 7 ccm *Allylbromid* 21 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Aufarbeiten und Umkristallisieren aus Benzol/Hexan und schließlich aus Methanol wurden 2 g farblose Nadeln (74% IV) vom Schmp. und Misch-Schmp. 158° erhalten.

3.4'-Diallyloxy-flavon (X): 1.0 g *3.4'-Dihydroxy-flavon* wurde mit 2.4 ccm *Allylbromid* und 4 g wasserfreiem K_2CO_3 23 Stdn. unter Rückfluß in trockenem Aceton erhitzt. Der nach Aufarbeiten erhaltene ölige Rückstand kristallisierte bei Zugabe einiger Tropfen Methanol. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol resultierten 0.8 g (60.8%) farblose Nadelchen vom Schmp. 72°. Die Verbindung gab keine Färbung mit $FeCl_3$.

$C_{21}H_{18}O_4$ (334.4) Ber. C 75.46 H 5.42 Gef. C 75.20 H 5.44

Hydrierung: Ber. 2 Moll. H_2 Gef. 1.99 Moll. H_2

Umlagerungsversuche

8-C-Allyl-quercetin-3.5.3'.4'-tetramethyläther: 1 g VI wurde in Diäthylanilin 6 Stdn. bei 235° gehalten. Die nach Erkalten der Lösung ausgeschiedenen Kristalle lieferten aus Äthanol 500 mg (50%) des Umlagerungsprodukts.

$C_{22}H_{22}O_7$ (398.4) Ber. C 66.18 H 5.59 Gef. C 66.10 H 5.98

Spektroskopische Messungen in Äthanol: 2 ccm einer jeweils $10^{-4} m$ Lösung der Substanzen in spektroskopisch reinem Äthanol wurden auf 10 ccm verdünnt. Nach Messung des Spektrums wurde in die Küvetten ein Überschuß von frisch geschmolzenem Natriumacetat gegeben und nach 5–10 Min. erneut gemessen. Zur Messung in äthanolischer Borsäure/Natriumacetat-Lösung wurden zu 2 ccm der $10^{-4} m$ Lösung 2 ccm einer gesättigten Lösung von Borsäure in absolv. Äthanol gegeben und auf 10 ccm verdünnt. 20 Min. nach Zugabe von überschüss. wasserfreiem gepulvertem Natriumacetat wurde das Spektrum gemessen. Zur Messung in $2 \cdot 10^{-3} m$ Natriumäthylatlösung wurden 2 ccm der $10^{-4} m$ äthanol. Lösung mit 2 ccm $10^{-2} m$ Natriumäthylatlösung versetzt, mit Äthanol auf 10 ccm verdünnt und das Spektrum nach 10 Min. bestimmt. Zur Messung mit äthanol. Aluminiumchloridlösung wurden 4 Tropfen einer 10-proz. wäßrigen $AlCl_3$ -Lösung zur Lösung in die Küvetten gegeben.