

aus 7a: 2-[Adamantyl-(2)]-3,4-diphenyl-1.2.4-oxadiazolidinon-(5) (9a) in 81proz. Ausb.  
 aus 7b: 2-[Adamantyl-(2)]-4-phenyl-3-(4-nitrophenyl)-1.2.4-oxadiazolidinon-(5) (9b) in 83  
 proz. Ausb.

	Schmp.	IR (KBr)				
9a	217°	1745/cm	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (374.5)	76.97 76.81	7.00 6.98	7.48 7.63
9b	219–222° (Zers.)	1745/cm	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (419.5)	68.72 68.68	6.01 6.15	10.01 9.69

Anschrift: Prof. Dr. G. Zinner, 33 Braunschweig, Beethovenstr. 55

[Ph 162]

H. Loth und H. Köhne

### Synthese einiger 3',4'-Dihydroxy-flavonderivate\*.

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin  
 (Eingegangen am 24. März 1972).

Die Synthesen von 3',4'-Dihydroxy-3-cyan-flavon, 3',4'-Dihydroxy-3-carbamoyl-flavon und 3',4'-Dihydroxy-3-benzoyl-flavon werden beschrieben. Beim Erhitzen von 3',4'-Dimethoxy- und 3',4'-Dihydroxy-3-benzoyl-flavon mit Jodwasserstoffsäure entsteht wahrscheinlich ein 11-Phenyl-benz[b]indeno[2,1-e]-pyranderivat. Die Dihydroxyflavonderivate werden zu Chinonen oxidiert, die sehr instabil sind, so daß keine Additions- oder Kondensationsprodukte dargestellt werden konnten.

#### Synthesis of Some 3',4'-Dihydroxyflavone Derivatives

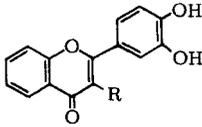
The syntheses of 3',4'-dihydroxy-3-cyano-flavone, 3',4'-dihydroxy-3-carbamoyl-flavone and 3',4'-dihydroxy-3-benzoyl-flavone are described. Heating of 3',4'-dimethoxy- and 3',4'-dihydroxy-3-benzoyl-flavone with hydriodic acid probably yields a 11-phenyl-benz[b]indeno[2,1-e]pyran derivative. The dihydroxyflavone derivatives are oxidized to o-quinones which are very unstable, so that addition or condensation products could not be synthesized.

Für die Messungen der Redoxpotentiale<sup>1)</sup> und Untersuchungen der Reaktivität von Chinonen beabsichtigten wir folgende neue Flavonderivate zu synthetisieren: 3',4'-Dihydroxy-3-cyan-flavon (1), 3',4'-Dihydroxy-3-carbamoyl-flavon (2), 3',4'-Dihydroxy-

\* Teil der Dissertation H. Köhne, Freie Universität Berlin 1971.

1 H. Loth, G. Grebig, G. Ketzler, H. Köhne, B. Kruse und B. Lang, Arch. Pharmaz. 305, 317 (1972).

flavon-3-carbonsäure (3), 3',4'-Dihydroxy-3-benzoyl-flavon (4) und 3',4'-Dihydroxy-3-nitro-flavon (5).



- R = CN (1)  
 =  $\text{C}-\text{NH}_2$  (2)  
    $\parallel$   
   O  
 = COOH (3)  
 =  $\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4$  (4)  
    $\parallel$   
   O  
 = NO<sub>2</sub> (5)

Nachdem o-Hydroxy- $\beta$ -cyan-acetophenon, das als Ausgangssubstanz für einige dieser Substanzen geeignet wäre, durch Umsetzung von o-Acetoxy- $\beta$ -halogen-acetophenon mit Cyaniden nicht dargestellt werden konnte, setzten wir in Analogie zu dem von Eiden und Haverland<sup>2)</sup> beschriebenen Syntheseweg o-Hydroxybenzoylveratroyl-methan zu 3-Veratroylchromon und dieses mit Hydroxylaminhydrochlorid um, wobei unter Öffnung des Pyronringes und Umlagerung 3',4'-Dimethoxy-3-cyan-flavon (6) entstand. Bei der Entmethylierung dieser Verbindung sind wegen der Säureempfindlichkeit der Cyangruppe lange Reaktionszeiten zu vermeiden; beim Kochen einer Suspension von 6 in konz. Jodwasserstoffsäure entstanden 1 und nur geringe Mengen von Nebenprodukten.

Die Hoffnung, durch Verseifung der Cyangruppe einen leichten Zugang zu den 3-Carbamoyl- und 3-Carboxylderivaten zu haben, erfüllte sich nur teilweise. Sowohl 1 als auch 6 lassen sich in konz. Schwefelsäure zu den 3-Carbamoylderivaten hydrolysieren.

Zur Darstellung von 2 ist es aber bezüglich Reinheit und Ausbeute vorteilhafter, 6 zu 3',4'-Dimethoxy-3-carbamoylflavon (7) umzusetzen und dieses dann mit Bortribromid zu entmethylieren. Bei weiterer Hydrolyse oder bei Umsetzung des Säureamids mit Natriumnitrit in saurem Medium erhält man jedoch nicht die Carbonsäure; unter Decarboxylierung entsteht vielmehr sogleich das 3',4'-Dimethoxyflavon. Versuche, von Veratroyl-malonsäure-diäthylester und p-Methoxybenzolsulfonylchlorid ausgehend, eine Synthese von 3 analog der von Michler<sup>3)</sup> beschriebenen durchzuführen, waren erfolglos. Ebenso gelang auch die Darstellung von 5 nicht; über die Ergebnisse dieser Versuche berichten wir in einer folgenden Arbeit<sup>4)</sup>.

Zur Synthese von 4 folgten wir der von Baker und Glockling<sup>5)</sup> beschriebenen Darstellung des 3',4'-Dimethoxy-3-benzoyl-flavons (8). Das Produkt, das wir bei der Kondensation von o-Hydroxy-dibenzoyl-methan mit Veratrumaldehyd erhielten, identifizierten wir nicht wie die o.g. Autoren als Chalkonderivat, sondern als das isomere

2 F. Eiden und H. Haverland, *Naturwissenschaften* 52, 513 (1965).

3 G. Michler, *Dissertation Universität Erlangen* 1966.

4 H. Loth und H. Köhne, *Arch. Pharmaz.* 306, 122 (1973).

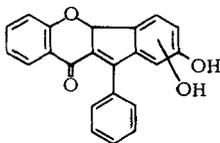
5 W. Baker und F. Glockling, *J. chem. Soc. (London)* 1950, 2759.

3',4'-Dimethoxy-3-benzoylflavanon (9). Hierfür spricht insbesondere das NMR-Spektrum, in dem sich die Dublettensignale ( $J = 12$  Hz) bei 5,92 und 5,15 ppm den Protonen H-2 und H-3 zuordnen lassen, aber auch die Lage der UV-Maxima (252 und 320 nm in Methanol) ist damit in Übereinstimmung. Nach unserer Erfahrung liegt somit das Gleichgewicht weitgehend auf der Seite des Flavanons. Eine Entmethylierung von 8, das man durch Oxidation von 9 mit Selendioxid erhält, wurde von Baker u.M. nicht beschrieben. Wir erhielten 4 nur bei der Reaktion von 8 mit Bortribromid bei  $-50^\circ$ . Beim Kochen mit Jodwasserstoffsäure dagegen entsteht 10, das auch aus 4 beim Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure gebildet wird, so daß 4 bei der Umsetzung von 8 wahrscheinlich als Intermediärprodukt auftritt.

Das Massenspektrum\* von 10 zeigt ein Mol.-Gew. von 342; nach der Elementaranalyse besitzt 10 ein Sauerstoffatom weniger als 4. Dementsprechend fehlt im IR-Spektrum von 10 eine Carbonylbande oberhalb 1650/cm, die in 4 der Benzoylgruppe zugeordnet werden kann. Während das NMR-Spektrum von 4 erwartungsgemäß 12 aromatische Protonen anzeigt, deren Signale in einer Gruppe zusammenliegen und nicht zugeordnet werden können, besitzt 10 nur 11 aromatische Protonen, und ein weiteres Proton wird durch ein Singulett bei 5,04 ppm ausgewiesen. Bei etwa der gleichen Feldstärke erscheinen die Signale der Protonen in 2-Stellung von Flavanonen. Das Fehlen eines aromatischen Protons im Vergleich zu 4 kann wohl nur durch einen zusätzlichen Ringschluß bei 10 erklärt werden. Die UV-Spektren weisen in Methanol folgende Maxima ( $s =$  Schulter) auf:

3',4'-Dihydroxy-3-benzoylflavon:	252, 295 (s), 340 nm;
3',4'-Diacetoxy-3-benzoylflavon:	254, 294 nm;
Verbindung 10:	252, 296 (s), 307, 365, 420 (s) nm.
Diacetylderivat von 10:	252, 296 (s), 304, 366, 373 (s), 425 (s) nm.

Bei Verbindung 4 ist das typische Verhalten von Flavonderivaten zu beobachten: Acetylierung hebt den Effekt der Hydroxylgruppen auf das Absorptionsspektrum auf<sup>6)</sup>. Die Acetylierung von 10 verändert das Spektrum hingegen nur geringfügig. Weiterhin weist die längerwellige Absorption von 10 auf eine Veränderung des Chromophor gegenüber 4 hin. Andererseits verläuft die Farbreaktion mit Barbitursäure<sup>7)</sup> positiv, was die Ähnlichkeit der Strukturelemente mit der Ausgangsverbindung indiziert. Unter Berücksichtigung der angegebenen Daten halten wir das 11-Phenyl-benz-[b]indeno[2,1-e]pyran als Grundgerüst für wahrscheinlich, wobei die Stellung einer Hydroxylgruppe noch offen ist:



\* Für die Aufnahme des Massenspektrums danken wir Herrn Prof. Dr. H. Linde und Frl. Cramer vom Pharmazeutischen Institut der Universität Frankfurt.

6 L. Jurd in T.A. Geissman, *The Chemistry of Flavonoid Compounds*, Pergamon Press, Oxford-London-New York-Paris 1962, S. 118.

7 F. Eiden, *Arch. Pharmaz.* 295, 127 (1962).

1, 2 und 4 lassen sich von verschiedenen Oxidationsmitteln zu Chinonen oxidieren: Cer(IV)-sulfat, Kaliumdichromat, Kaliumjodat in sauren Lösungen; Kaliumhexacyanoferrat(III) in neutralen bis schwach alkalischen Lösungen; frisch gefälltes Silberoxid, aktives Bleidioxid und Dichlor-dicyan-p-benzochinon in organischen Lösungsmitteln. Allerdings gelang uns in keinem Falle die Darstellung der Chinone in auch nur annähernd reiner Form. Der Nachweis der Chinone konnte durch die beschriebenen elektrochemischen Messungen<sup>1)</sup> und durch die UV-Spektren geführt werden: 1 und 2 weisen in Dioxan bei 460 – 480 nm schwache Absorptionsbanden auf. Bei 4 fanden wir jedoch nur noch eine schwache Schulter bei 390 – 410 nm, so daß nicht mehr das Chinon, sondern lediglich daraus entstandene Sekundärprodukte zur Messung gelangt sein dürften. Wir haben weiterhin versucht, Kondensationsderivate mit o-Phenyldiamin<sup>8)</sup> und Additionsprodukte mit Benzolsulfinsäure<sup>9, 10)</sup> und Cystein<sup>11)</sup> darzustellen. Unter Anwendung der verschiedenen beschriebenen Methoden und unter Variation der Arbeitsweisen gelang es uns jedoch nicht, diese Verbindungen zu isolieren, wenn wir auch nicht ausschließen können, daß sich kleine Mengen davon gebildet haben. Von Rutin und Quercetin hatten wir die Phenylsulfonylderivate nur in sehr geringen Ausbeuten erhalten<sup>9)</sup>.

Diese Versuche zeigen, daß elektronenziehende Substituenten in 3-Stellung weder die Tendenz zur Bildung von Additions- und Kondensationsprodukten noch die Beständigkeit der Flavonchinone erhöhen. Die Polymerisation der Chinone scheint die bevorzugte Reaktion zu sein. Unter diesen Aspekten verlieren Wirkungsmechanismen der Flavone, die die Reaktion mit Sulfhydryl- oder Aminogruppen von Proteinen in Betracht ziehen<sup>12)</sup>, an Wahrscheinlichkeit.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

## Beschreibung der Versuche

### 3-Veratroylchromon (11):

10,6 g o-Hydroxybenzoyl-veratroyl-methan (dargestellt nach<sup>5)</sup>), 10,5 g Ortho-ameisensäure-triäthylester und 14,4 g Acetanhydrid wurden unter Abdestillieren des entstehenden Essigsäure-äthylesters je 1 Std. auf 100°, 120°, 140° und 155° erhitzt. Nach dem Einengen zur Trockne wurde der Rückstand aus Eisessig umkristallisiert; farblose Nadeln, Schmp. 212 – 213°, Ausb. 51 %; UV (Methanol) :  $\lambda_{\text{max}}$ : 243, 295 nm; IR (KBr):  $\nu_{\text{C=O}}$ : 1665, 1645/cm.

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (310,3)	Ber.: C 69,67	H 4,54
	Gef.: C 69,96	H 4,84

- 
- 8 H.-J. Teuber und G. Staiger, Chem. Ber. 88, 802 (1955).
  - 9 O. Hinsberg u. O. Himmelschein, Ber. dtsh. chem. Ges. 29, 2023 (1896).
  - 10 H. Loth u. H. Diedrich, Tetrahedron Letters (London) 1968, 715.
  - 11 E.A.H. Roberts, Chem. and Ind. 1959, 995.
  - 12 K. Böhm, Die Flavonoide, Editio Cantor, Aulendorf 1967, S. 67.

*3',4'-Dimethoxy-3-cyan-flavon (6):*

Methode A: 3,1 g 11 in 75 ml 10proz. Kalilauge und 1,4 g Hydroxylaminhydrochlorid wurden nach 4stdg. Stehen mit einem Gemisch von 15 ml Äthanol und 150 ml 10proz. HCl versetzt und der Niederschlag aus Eisessig umkristallisiert; farblose, glänzende Nadeln, Schmp. 264 – 266°, Ausb. 47 %.

Methode B: 12,4 g 11 in 60 ml wasserfreiem Äthanol und 60 ml wasserfreiem Pyridin wurden mit 5,7 g Hydroxylaminhydrochlorid und teilweise mit 24 ml Acetanhydrid versetzt, 1 Std. auf 100° erhitzt und nach dem Abkühlen in 600 ml 10proz. HCl eingegossen. Farblose, glänzende Nadeln (aus Eisessig umkristallisiert), Schmp. 264 – 266°, Ausb. 61 %. UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$ : 250, 310 (s), 345 nm; IR (KBr):  $\nu_{\text{C=O}}$ : 1645,  $\nu_{\text{C=N}}$ : 2230/cm.

$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (307,3)	Ber.: C 70,35	H 4,26	N 4,56
	Gef.: C 70,12	H 4,68	N 4,59

*3',4'-Dihydroxy-3-cyan-flavon (1):*

10 g 6 und 100 ml Jodwasserstoffsäure ( $d = 1,7$ ) wurden 2 Std. so unter Rückfluß erhitzt, daß das gebildete Methyljodid und z.T. die Jodwasserstoffsäure abdestillierten. Nach dem Einengen im Umlaufverdampfer wurde der Rückstand in Aceton gelöst und in 10proz. Natriumhydrogensulfatlösung gegossen; der Niederschlag enthielt noch 6. Die Reinigung erfolgte durch Umfällen aus Dioxan mit 5proz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  oder Umkristallisieren aus Äthanol; schwach gelbe Kristalle, Schmp. 287 – 289° (Zers.), Ausb. 89 %. UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$ : 252, 307, 354 nm; IR (KBr):  $\nu_{\text{C=O}}$ : 1640,  $\nu_{\text{C=N}}$ : 2230/cm.

$\text{C}_{16}\text{H}_9\text{NO}_4$ (279,3)	Ber.: C 68,82	H 3,25	N 5,02
	Gef.: C 68,37	H 3,47	N 4,41

*3',4'-Dimethoxy-3-carbamoyl-flavon (7):*

2 g 6 wurden mit 50ml konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  20 Std. auf 50 – 70° erwärmt und dann in 500 ml Wasser gegossen. Farblose Nadeln (aus Äthanol umkristallisiert), Schmp 246 – 248° (Zers.), Ausb. 86 %. UV:  $\lambda_{\max}$ : 245, 311, 325 – 330 (s) nm.

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ (325,3)	Ber.: C 66,45	H 4,65	N 4,31
	Gef.: C 66,76	H 4,30	N 4,29

*3',4'-Dihydroxy-3-carbamoyl-flavon (2)*

Eine Suspension von 2 g 7 in 100 ml Methylenchlorid wurde bei – 50 bis – 60° mit 25 g Bortribromid versetzt und 20 Std. stehen gelassen. Nach 1stdg. Rühren bei Raumtemperatur wurde das überschüssige  $\text{BBr}_3$  mit Wasser zersetzt. Den Niederschlag kristallisierten wir nach intensivem Waschen mit Wasser aus Äthanol oder Eisessig um; farblose Nadeln, Schmp. 274 – 276° (Zers.), Ausb. 86 %. UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$ : 246, 310, 337 nm.

$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_5$ (297,3)	Ber.: C 64,65	H 3,37	N 4,71
	Gef.: C 64,98	H 4,14	N 4,41

*3',4'-Dimethoxy-3-benzoyl-flavanon (9)*

Die Darstellung erfolgte nach<sup>5)</sup> für 2'-Hydroxy-3,4-dimethoxy- $\alpha$ -benzoyl-chalkon. Farblose Nadeln (aus Äthanol und Benzol/Ligroin), Schmp. 138 – 139° (Lit. 153 – 154°), Ausb.: 83 %.

$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (388,4)	Ber.: C 74,21	H 5,29
	Gef.: C 74,22	H 5,09

*3',4'-Dihydroxy-3-benzoyl-flavon (4)*

Aus 9 wurde durch Oxidation mit Selendioxid nach<sup>5)</sup> 8 dargestellt, das entsprechend der für 7 angegebenen Vorschrift, jedoch mit kürzerer Reaktionszeit (1 Std. bei  $-50$  bis  $-60^\circ$ ), entmethylt wurde. Schwachgelbe Nadeln (aus Äthanol), Schmp.  $247 - 249^\circ$  (Zers.), Ausb. 93 %. UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$ : 252, 295 (s), 340 nm, IR (KBr):  $\nu_{\text{C=O}}$ : 1650/cm.

$\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{O}_5$  (358,3)

Ber.: C 73,74 H 3,94

Gef.: C 73,39 H 4,32

*Verbindung 10:*

10 g 8 wurden in einem Gemisch von 70 ml Acetanhydrid, 135 ml Eisessig und 100 ml Jodwasserstoffsäure ( $d = 1,7$ ) so unter Rückfluß gekocht, daß das gebildete Methyljodid und z.T. das Lösungsmittel abdestillierten. Nach 1 Std. wurde in 10proz. Natriumhydrogensulfidlösung eingegossen, der Niederschlag aus Dimethylformamid mit Wasser umgefällt und aus einem Pyridin-Äthanol-Gemisch umkristallisiert. Eine weitere Reinigung erfolgte über das Diacetylderivat.

$\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{O}_4$

Ber.: C 77,26 H 4,13 Mol.-Gew. 342,3

Gef.: C 76,67 H 4,36 Mol.-Gew. 342 (ms).

*Darstellung von Acetylderivaten:*

Die Substanzen wurden mit wasserfreiem Natriumacetat und Acetanhydrid (im Verhältnis 1 : 10) in großem Überschuß 1 Std. gekocht, dann mit viel Wasser verdünnt und der Niederschlag aus Alkohol umkristallisiert. 3',4'-Diacetoxy-3-benzoyl-flavon: Schmp.  $174^\circ$ , Diacetylderivat von 10: Schmp.  $228 - 229^\circ$ .

Anschrift: Prof. Dr. H. Loth, 66 Saarbrücken, Im Stadtwald

[Ph 163]

B.C. Lippold und I. Jaeger

## Stabilität sowie Dissoziationskonstanten von L-Dopa und $\alpha$ -L-Methyldopa

Aus der pharmazeutisch-technologischen Abteilung am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München  
(Eingegangen am 16. März 1972)

L-Dopa und  $\alpha$ -L-Methyldopa werden in alkalischer Lösung oxidativ zersetzt. Zunahme des Sauerstoffangebotes und des pH-Wertes sowie Verringerung der Anfangskonzentration beschleunigen den Reaktionsablauf. Die  $\text{pK}_s$ -Werte für L-Dopa sind 2,3 bzw. 9,0 bzw. 10,2 bzw. 12,5; für  $\alpha$ -L-Methyldopa 2,25 bzw. 9,0 bzw. 10,35 bzw. 12,6.