

LUDWIG HÖRHAMMER, HILDEBERT WAGNER, ERICH GRAF¹⁾ und LÓRÁND FARKAS

Über die Struktur des Polycladins, I

Synthese des 5.4'-Dihydroxy-3.6.7.3'-tetramethoxy-flavons

Aus dem Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München und dem Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Budapest
(Eingegangen am 11. August 1964)

Für ein Flavon aus *Lepidophyllum quadrangulare* L. (Polycladin) wurde von G. B. MARINI-BETTÒLO und Mitarbb. die Struktur des 5.4'-Dihydroxy-3.6.7.3'-tetramethoxy-flavons (I) aufgestellt. Wir synthetisierten die Verbindung aus dem 2'-Hydroxy-3.4'.5'.6'-tetramethoxy-4-benzyloxy-chalkon durch ALGAR-FLYNN-OYAMADA-Oxydation, vollständige Methylierung, Entbenzylierung und partielle Entmethylierung. Da das synthetische Produkt in allen chemischen und physikalischen Eigenschaften von dem natürlichen verschieden war, konnten wir die für das Polycladin aufgestellte Struktur nicht bestätigen.

Im Jahre 1948 isolierte G. B. MARINI-BETTÒLO²⁾ aus *Lepidophyllum quadrangulare* L. (*Polyclados abietinus* Phil.) einen gelben Farbstoff, dem er den Namen Polycladin gab. Durch Acetylierung, Äthylierung, vollständige Methylierung und Entmethylierung sowie den Alkaliabbau wurde die Struktur des 5.4'-Dihydroxy-3.6.7.3'-tetramethoxy-flavons (I)³⁾ ermittelt.

Zum endgültigen Strukturbeweis versuchten wir, das Polycladin in Analogie zu der erst kürzlich von uns beschriebenen Casticinsynthese⁴⁾ zu synthetisieren. Nach der von den italienischen Autoren angegebenen Struktur war nämlich das Polycladin mit Casticin strukturisomer.

Wir gingen vom 2-Hydroxy-4.5.6-trimethoxy-acetophenon aus und erhielten durch Kondensation mit Vanillin-benzyläther das 2'-Hydroxy-3.4'.5'.6'-tetramethoxy-4-benzyloxy-chalkon.

Ringschluß und Oxydation zum 3-Hydroxy-5.6.7.3'-tetramethoxy-4'-benzyloxy-flavon (IIa) gelang mit Natriumperoxyd in der Siedehitze⁵⁾.

Wir erhielten das Flavonol IIa nach Reinigung über eine Magnesiumsilicat-Säule in 13-proz. Ausbeute. Methylierung des Flavonols und anschließendes Entbenzylieren führten zum 4'-Hydroxy-3.5.6.7.3'-pentamethoxy-flavon (IIb). Durch nachfolgende Entmethylierung in Stellung 5 wurde das gewünschte 5.4'-Dihydroxy-3.6.7.3'-tetramethoxy-flavon (I) erhalten.

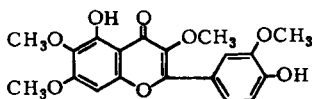
¹⁾ Teil der Dissertat. von E. GRAF, Univ. München, in Vorbereitung.

²⁾ *Ricerca sci.* **18**, 627 [1948]; *Ann. Chimica* **40**, 211 [1950].

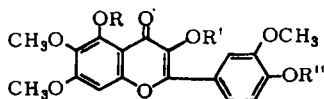
³⁾ G. B. MARINI-BETTÒLO, S. CHIAVERELLI und C. G. CASINOVI, *Gazz. chim. ital.* **87**, 1185 [1957].

⁴⁾ L. HÖRHAMMER, H. WAGNER, H. RÖSLER, E. GRAF und L. FARKAS, *Chem. Ber.* **97**, 2857 [1964].

⁵⁾ L. FARKAS, L. HÖRHAMMER, H. WAGNER, H. RÖSLER und R. GURNIAK, *Chem. Ber.* **97**, 610 [1964].



I



IIa-d

a: R = CH₃, R' = H, R'' = CH₂C₆H₅

b: R = R' = CH₃, R'' = H

c: R = R' = R'' = CH₃

d: R = H, R' = R'' = CH₃

Daß obige Struktur für diese Verbindung zutrifft, konnten wir durch Überführung von IIb in Hexamethyl-quercetagetin (IIc) und partielle Methylierung von I zum 5-Hydroxy-3.6.7.3'.4'-pentamethoxy-flavon (Artemitin = II d) beweisen. Misch-Schmp. und IR-Überlagerungsspektren mit den authentischen Verbindungen zeigten die Identität.

Überraschenderweise stimmte die von uns synthetisierte Verbindung mit dem natürlichen Polycladin weder im Schmelzpunkt noch im Dünnschichtchromatogramm überein. Eine Mischung unserer Verbindung (Schmp. 181–182°) mit dem natürlichen Produkt⁶⁾ (Schmp. 203°) schmolz bei 164–170°. Der Schmelzpunkt unseres 5.4'-Diacetoxy-3.6.7.3'-tetramethoxy-flavons lag bei 191–192° (Lit.-Schmp. für Polycladin-diacetat 162°). Außerdem war das natürliche Monomethyl-polycladin⁶⁾ mit authentischem Artemitin (II d) nicht identisch. Der Misch-Schmelzpunkt gab eine Depression von 23°.

Die Untersuchungen werden fortgesetzt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die mikroanalytischen Bestimmungen erfolgten im Mikroanalytischen Laboratorium Alfred Bernhardt, Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim/Ruhr. Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

2'-Hydroxy-3.4'.5'.6'-tetramethoxy-4-benzyloxy-chalkon: In eine Lösung von 18.5 g *2-Hydroxy-4.5.6-trimethoxy-acetophenon* in 45 ccm Äthanol wurden langsam unter Eiskühlung 275 ccm 60-proz. Kalilauge eingetragen und dann 25.7 g *Vanillin-benzyläther* und nochmals 70 ccm Kalilauge zugesetzt. Nach 20stdg. Schütteln wurde die überschüss. Lauge im Scheidetrichter abgetrennt und die dunkelrot gefärbte Oberphase mit Eiswasser und Äthanol verdünnt. Durch Ansäuern mit 20-proz. Salzsäure ließ sich eine gelborangefarbene Substanz abscheiden, die nach einiger Zeit abgesaugt werden konnte und mit 5-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen wurde. Aus Aceton orangefarbene Prismen, Schmp. 158–159°. Ausb. 18.0 g (49%). λ_{\max} 377 m μ (log ϵ = 4.40) (in Methanol p. a.).

C₂₆H₂₆O₇ (450.5) Ber. C 69.32 H 5.82 4 OCH₃ 27.55 Gef. C 68.96 H 5.82 OCH₃ 26.49

3-Hydroxy-5.6.7.3'-tetramethoxy-4'-benzyloxy-flavon (IIa): Eine siedende Lösung von 0.5 g *2'-Hydroxy-3.4'.5'.6'-tetramethoxy-4-benzyloxy-chalkon* in 300 ccm Äthanol wurde vorsichtig mit 1 g verriebeinem *Natriumperoxyd* versetzt und noch 5 Min. im Sieden gehalten.

⁶⁾ Wir danken Herrn Professor G. B. MARINI-BETTÖLO herzlich für eine Probe Polycladin und Monomethyl-polycladin.

Anschließend wurde mit ca. 300 g Eis versetzt und mit Salzsäure angesäuert. Nach Einengen auf die Hälfte wurde 2mal mit 50 ccm Benzol/Äther (1:1) extrahiert, die organische Phase mit 5-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und schließlich i. Vak. zur Trockne eingengt. Dieses Produkt konnte, wie bei der Casticinsynthese⁴⁾ beschrieben, durch Chromatographie an einer Magnesiumsilicat^{*)}-Säule gereinigt werden. Es kristallisierte dann aus Äthanol in hellgelben, feinen Nadeln. Ausb. 70 mg (13%), Schmp. 202°. Die methanol. Lösung ergab mit Eisen(III)-chlorid eine gelb-grüne Färbung. λ_{\max} 254 (log ϵ = 4.31), 359 m μ (4.34) (in Methanol p. a.).

C₂₆H₂₄O₈ (464.5) Ber. C 67.24 H 5.21 4 OCH₃ 26.73 Gef. C 67.04 H 5.20 OCH₃ 26.71

3.5.6.7.3'-Pentamethoxy-4'-benzyloxy-flavon (*Iib*, R' = CH₂C₆H₅): 1.05 g *Iia* wurden mit 0.5 g Dimethylsulfat und 15 g frisch geglühtem Kaliumcarbonat in 350 ccm trockenem Aceton 13 Stdn. gekocht. Den zähen Rückstand, der nach Filtrieren und Einengen verblieb, behandelte man in der Kälte mit 50 ccm 3-proz. Natronlauge, wodurch Kristallisation eintrat. Aus Äthanol farblose Nadeln, Schmp. 136–137°. Ausb. 1.0 g (93%). λ_{\max} 243 (log ϵ = 4.33), 335 m μ (4.39) (in Methanol p. a.).

C₂₇H₂₆O₈ (478.5) Ber. C 67.77 H 5.48 5 OCH₃ 32.43 Gef. C 67.65 H 5.41 OCH₃ 31.60

4'-Hydroxy-3.5.6.7.3'-pentamethoxy-flavon (*Iib*): 0.9 g 3.5.6.7.3'-Pentamethoxy-4'-benzyloxy-flavon wurden in 400 ccm Äthanol an 0.2 g 10-proz. Palladium/Kohle hydriert. Nach 1.5 Stdn. wurde vom Katalysator abfiltriert, der Alkohol und das Toluol unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand aus Ligroin/Äther kristallisiert. Nach weiterer Kristallisation aus Methanol und Äthanol schmolz die i. Vak. getrocknete Substanz bei 152–153°. Ausb. 0.6 g (82%). λ_{\max} 240 (log ϵ = 4.28), 339 m μ (4.35) (in Methanol p. a.).

C₂₀H₂₀O₈ (388.4) Ber. C 61.85 H 5.19 5 OCH₃ 39.95 Gef. C 61.74 H 5.24 OCH₃ 39.24

5.4'-Dihydroxy-3.6.7.3'-tetramethoxy-flavon (*I*): 5 g wasserfreies Aluminiumchlorid wurden in 25 ccm trockenem Äther unter Kühlung gelöst und 0.25 g *Iib* zugesetzt. Das Gemisch wurde unter Feuchtigkeitsausschluss 5 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt und dann der Äther i. Vak. entfernt. Nach Zusatz von ca. 100 ccm Eiswasser und 20 ccm konz. Salzsäure schieden sich gelbe Nadeln ab, aus Methanol Ausb. 0.15 g (62%), Schmp. 181–182°. Die methanol. Lösung färbte sich nach Zusatz von Eisen(III)-chlorid-Lösung dunkelgrün. Das von G. B. MARINI-BETTÒLO²⁾ isolierte Polycladin schmilzt bei 203°, Misch-Schmp. mit *I* 164–170°. Die Dünnschichtchromatographie der Stoffe ergab eine R_F-Wert-Differenz von 0.07 (Kieselgel G, Merck, Laufmittel: Benzol/Pyridin/Ameisensäure 36:9:5; Polycladin R_F 0.65; Flavonol *I* R_F 0.58). λ_{\max} 257 (log ϵ = 4.24), 271 (4.19), 351 m μ (4.33) (in Methanol p. a.).

C₁₉H₁₈O₈ (374.3) Ber. C 60.96 H 4.85 4 OCH₃ 33.17 Gef. C 61.22 H 4.99 OCH₃ 32.04

Diacetat: *I* lieferte mit Acetanhydrid/Natriumacetat 3.6.7.3'-Tetramethoxy-5.4'-diacetoxy-flavon, Schmp. 191–192° (aus Methanol), während die italienischen Autoren für das Polycladin-diacetat einen Schmp. von 162° angaben. λ_{\max} 241 (log ϵ = 4.33), 320 m μ (4.37) (in Methanol p. a.).

C₂₃H₂₂O₁₀ (458.4) Ber. C 60.26 H 4.84 2 COCH₃ 18.72

Gef. C 60.16 H 4.88 COCH₃ 18.66

3.5.6.7.3'.4'-Hexamethoxy-flavon (Hexamethyl-quercetagenin, *Iic*): 50 mg *Iib* wurden mit 0.03 ccm Dimethylsulfat und 1 g geglühtem Kaliumcarbonat in 4 ccm wasserfreiem Aceton 3 Stdn. gekocht. Nach Abfiltrieren und Einengen auf ca. 1 ccm konnte durch Zusatz einiger

*) Florisil, 60–100 mesh, Carl Roth, Karlsruhe.

Tropfen Wasser das Methylprodukt abgeschieden werden. Aus Methanol farblose prismatische Säulen, Schmp. und Misch-Schmp. mit authent. *Hexamethyl-quercetagetin* 141 bis 142°. Ebenso bewies das IR-Überlagerungsspektrum die Identität.

$C_{21}H_{22}O_8$ (402.4) Ber. C 62.69 H 5.51 6 OCH₃ 46.28 Gef. C 63.16 H 5.59 OCH₃ 44.13

5-Hydroxy-3.6.7.3'.4'-pentamethoxy-flavon (Artemitin, II d): 0.1 g I in 5 ccm entwässertem Aceton, 1 g geglühtes *Kaliumcarbonat* und 0.02 ccm *Methyljodid* wurden 45 Min. im Sieden gehalten. Die chromatographische Prüfung zeigte danach, daß das Ausgangsprodukt vollständig zu *Artemitin* (II d) und einer kleinen Menge *Hexamethyl-quercetagetin* (II c) umgesetzt worden war. Es wurde heiß abfiltriert und der nach dem Einengen verbliebene Rückstand aus Äthanol und Methanol kristallisiert. Das *Artemitin* wurde in hellgelben, fast nadelförmigen Prismen vom Schmp. 161–162° gewonnen. Der Misch-Schmp. mit authent. Probe zeigte keine Depression und das IR-Überlagerungsspektrum keine Abweichung. Das natürliche Monomethyl-polycladin ergab jedoch im Misch-Schmp. mit authent. *Artemitin* eine Depression von 23°.

$C_{20}H_{20}O_8$ (388.4) Ber. C 61.84 H 5.19 5 OCH₃ 39.95 Gef. C 61.75 H 5.34 OCH₃ 39.12